G. H. ROGER — FERNAND WIDAL — P. J. TEISSIER
SECRÉTAIRE DE LA RÉDACTION : M. GARNIER

NOUVEAU TRAITÉ DE MÉDECINE

EXTRAIT

MASSON & Cie EDITEURS

NOUVEAU TRAITÉ DE MÉDECINE

FASC. I — ***Maladies infectieuses.*** — L'infection. — Pyémie. — Streptococcie. — Erysipèle. — Pneumococcie et Pneumonie. — Staphylococcie. — Infections à Tétragène, à Bacille de Pfeiffer, à Protéus, putrides. — Entérococcie. — Pneumobacille. — Psittacose. — Méningococcie. — Gonococcie.

1 vol. de 482 pages, 55 figures, 3 planches en couleurs . . . . . relié. 35 fr. net

FASC. II — ***Maladies infectieuses*** (suite). — Fièvre scarlatine. — Rougeole. — Rubéole. — Variole. — Varicelle. — Vaccin. — Fièvre herpétique. — Zona. — Fièvre aphteuse. — Suette miliaire. — Charbon. — Typhus exanthématique. — Coqueluche. — Oreillons. — Diphtérie. — Tétanos. — Rhumatisme articulaire aigu. — Fièvres à pappatacis. — Dengue.

1 vol. de 766 pages, 89 figures, 8 planches en couleurs . . . . relié. **Sous presse**

FASC. III — ***Maladies infectieuses*** (suite). — Fièvre typhoïde. — Fièvres paratyphoïdes. — Colibacillose. — Dysenteries. — Choléra. — Botulisme et Fièvre de Malte. — Fièvre des tranchées. — Grippe. — Peste. — Fièvre jaune.

1 vol. de 564 pages, 62 figures, 4 planches en couleurs . . . . . relié. 40 fr. net

FASC. IV — ***Maladies infectieuses et parasitaires.*** — Maladie de Heine-Médin. — Encéphalite léthargique. — Rage. — Tuberculose. — Septicémies tuberculeuses. — Pseudo-Tuberculoses — Morve. — Lèpre. — Verruga. — Actinomycose. — Aspergillose. — Oosporoses. — Mycétomes. — Sporotrichoses. — Blastomycoces. — Spirochétoses. — Syphilis.

1 vol. de 718 pages, 134 figures, 5 planches en couleurs. . . . . . relié. 40 fr. net

FASC. V — ***Maladies infectieuses et parasitaires. — Cancer.*** — Chancre mou, granulomes des organes génitaux. — Pian et Boubas. — Fièvres récurrentes. — Sokodu. — Paludisme. — Fièvre bilieuse hémoglobinurique. — Kala-Azar. — Bouton d'Orient. — Trichinose. — Goundou. — Filariose. — Strongylose. — Distomatose. — Coccidiose. — Sarcosporidiose. — Echinococcose. — Cysticercose. — Trypanosomiases. — Bilharziose. — Cancer.

1 vol. de 750 pages, avec figures, 4 planches en couleurs . . . relié. **Sous presse.**

FASC. VI — ***Intoxications.*** — Intoxications — Saturnisme, Intoxications par le cuivre, l'étain, le zinc. — Phosphorisme, Arsenicisme, Hydrargyrisme, Intoxications par l'oxyde de carbone, le gaz d'éclairage, l'hydrogène sulfuré, le sulfure de carbone, les hydrocarbures, les gaz de guerre — Alcoolisme. — Caféisme et théisme. — Intoxications par l'opium, la cocaïne, le chanvre indien, l'éther. — Tabagisme. — Intoxications alimentaires, par les champignons, par le Kawa, par l'acide picrique.

1 vol. de 506 pages, 23 figures, 3 planches en couleurs. . . . . . relié. 35 fr. net

FASC. VII — ***Avitaminoses. — Maladies par agents physiques. — Troubles de la nutrition.*** — Avitaminoses. — Scorbut. — Scorbut infantile. — Pellagre. — Bériberi. — Envenimation. — Maladies du sérum. — Maladies par agents physiques. — Troubles de la nutrition. — Maladies dues à l'anaphylaxie.

1 vol. de 536 pages, 32 figures. . . . . relié. 35 fr. net

FASC. VIII — ***Pathologie des glandes endocrines. — Troubles du développement.*** — Troubles du développement général. — Acromégalie. — Pathologie de l'hypophyse, de la glande pinéale, du corps thyroïde, des parathyroïdes, du thymus, des capsules surrénales. — Myxœdème et goitre exophtalmique. — Insuffisance testiculaire et ovarienne. — Syndromes pluriglandulaires. *(sous presse)*

FASC. IX — ***Affections des Organes hématopoiétiques, Système lymphatique, Sang.***

FASC. X — ***Appareil circulatoire (Cœur, Vaisseaux).*** — Affections du cœur, du système artériel. — Aortites, anévrisme de l'aorte. — Affections du système veineux.

FASC. XI — ***Appareil respiratoire (Nez, Larynx, Trachée, Bronches, Poumons).*** — Sémiologie de l'appareil respiratoire. — Affections du nez et du larynx, de la trachée et des bronches. — Asthme. — Bronchopneumonie. — Affections du poumon. — Pneumonoconioses, Syphilis pulmonaire. — Kystes hydatiques du poumon et de la plèvre, Cancer pleuropulmonaire.

FASC. XII — ***Appareil respiratoire*** (suite). — Tuberculose et pseudo-tuberculoses pulmonaires. — Affections de la plèvre, du médiastin.

FASC. XIII. ***Affections de l'Appareil digestif (Bouche, Pharynx, Œsophage, Estomac).***

FASC. XIV — ***Appareil digestif (intestin).*** — Affections de l'intestin. — Gastro-entérites infantiles. — Vers intestinaux. — Ankylostomiases. — Examen des fèces. — Affections du rectum.

FASC. XV — ***Glandes salivaires, Pancréas et Péritoine.*** — Affections des glandes salivaires et du pancréas. — Affections chroniques et aiguës du péritoine. — Kystes hydatiques du péritoine.

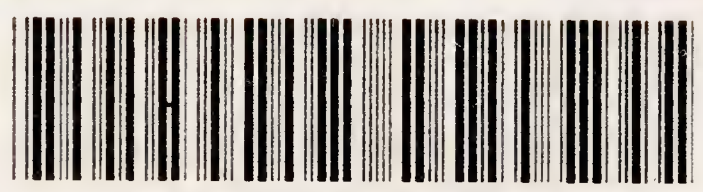
FASC. XVI — ***Foie.*** — Affections du foie. — Abcès. — Syphilis. — Kystes hydatiques, ictères

FASC. XVII — ***Reins.*** — Affections des reins. — Hémoglobinurie.

FASC. XVIII — ***Système nerveux (Sémiologie générale).*** — Céphalée. — Vertiges. — Troubles du sommeil. — Troubles psychiques ; du langage ; de la Motilité ; de la Tonicité ; des réactions électriques ; de la réflectivité ; de la sensibilité. — Troubles sensoriels. — Liquide céphalo-rachidien.

FASC. XIX — ***Système nerveux (Pathologie du Cerveau et du Cervelet).*** Hémiplégie, Epilepsie Jacksonienne. — Hémianesthésie. — Hémianopsie. — Topographie cranio-encéphalique. — Syndromes corticaux. — Syndromes sous-corticaux. — Traumatismes. — Infections, Troubles circulatoires. — Tumeurs cérébrales, Parasites. — Syphilis cérébrale. — Paralysie générale. — Agénésies. Encéphalopathies infantiles. — Pathologie du cervelet.

FASC. XX — ***Système nerveux (Bulbe, Nerfs craniens, Méninges, moelle).*** — Pathologie des tubercules quadrijumeaux ; des pédoncules ; de la protubérance ; du bulbe des nerfs craniens ; des méninges ; de la moelle.



…fs, Sympathique, Névroses). — Névralgie, Syndrômes …-Névrites, Névrite interstitielle hypertrophique, Zona. — …estifs génito-urinaires ; fièvre nerveuse. — Migraine. — …u système nerveux.

…ulations. — Affections des muscles, des os. — Rachitisme …rhumatismes infectieux et toxiques, Syphilis et tubercu…ydarthrose périodique. — Arthropathies nerveuses.

PR. N° 971

LE PALUDISME

Par

H. VINCENT et J. RIEUX

Médecin inspecteur général de l'armée,
Membre de l'Académie de Médecine,

Médecin principal de l'armée,
Professeur au Val-de-Grâce.

HISTORIQUE — RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

I. ***Historique***. — Le paludisme a été certainement connu dès la plus haute antiquité, car il est signalé et décrit, sous la forme de l'accès tierce et quarte, dans les Livres hippocratiques et dans les œuvres de Celse et de Galien. On le retrouve à l'origine de l'occupation et du défrichement de tous les pays. L'histoire ancienne le relate enfin à l'occasion de certaines expéditions guerrières et surtout de certains sièges : siège de Rome par l'armée gauloise, campagnes des Anglais aux Pays-Bas au XVIII[e] siècle, etc.

L'étude scientifique de la malaria n'a guère fait de progrès depuis l'époque hippocratique jusqu'au XVII[e] siècle. Les médecins grecs du V[e] au XIII[e] siècle, les médecins du moyen-âge, les médecins juifs et arabes, Avicenne, Rhazès, les médecins du XIV[e] au XVI[e] siècle ont tous connu les fièvres intermittentes, mais n'ont rien ajouté à l'étude d'Hippocrate. Sydenham a donné, en 1666, une bonne description des fièvres intermittentes. L'intervention si efficace du quinquina dans leur thérapeutique a complété et permis de préciser les notions relatives au paludisme. Enfin en 1820 le principe actif du quinquina, la *quinine*, en fut extrait par Pelletier et Caventou. La quinine, malgré son prix de revient à cette époque assez élevé, se généralise et nul ne mit en doute son efficacité thérapeutique dans le traitement des fièvres intermittentes. Mais il appartenait à Maillot [1] de donner à l'emploi de ce médicament l'extension qu'il méritait (1834). Maillot fut frappé des rapports étroits, de la « consanguinité » qui existent, entre les fièvres intermittentes proprement dites, les fièvres rémittentes et les fièvres continues, ou mieux « pseudo-continues » comme il les a nommées ultérieurement. *Ce sont ces dernières qu'il traite « avec hardiesse », en pleine réaction fébrile, aussitôt qu'on approche le malade, par le sulfate de quinine à haute dose*, alors que ses contemporains, les tenant pour des fièvres continues vraies, les traitaient par des antiphlogistiques.

Des travaux de Maillot à la découverte célèbre de Laveran, l'histoire du paludisme accuse peu de faits importants. Les principales questions qui

1. Maillot. Mémoire sur les fièvres pseudo-continues. *Gaz. méd. de Paris*, 1846. — Recherche sur les fièvres intermittentes du nord de l'Afrique. *Mém. lu à l'Acad. de médecine* le 30 mai 1835.

préoccupent les médecins sont les rapports du paludisme avec la fièvre typhoïde (Dutroulau 1850, Netter 1855, Frison (1866) l'anatomie pathologique de la malaria (Kelsch et Kiener), enfin la recherche de son agent pathogène.

Cette dernière préoccupation avait depuis longtemps hanté l'esprit des savants. L'idée que le paludisme est la conséquence de la pénétration dans l'organisme humain d'un élément vivant se trouve déjà exprimée par les auteurs les plus anciens (Vitruve). Mais elle prend corps surtout au XIX[e] siècle. Les *serafici* des Italiens au début de ce siècle, des spores végétales, les algues febrigènes de Salisbury (1862), de Balestra (1870) et de la mission lyonnaise de 1872, enfin le *Bacillus malariæ* de Klebs et Tomasi Crudeli (1879), qui a provoqué en Italie une somme de travaux assez considérables, ont été incriminés successivement. Tous, et les autres, sont passés dans l'ombre, puis dans l'oubli, à la suite des mémorables travaux de A. Laveran [1], qui consacrent l'étape la plus importante dans l'histoire du paludisme. En 1880, A. Laveran, médecin-major de 1[re] classe à l'hôpital de Constantine, étudiant la mélanémie, que Frerichs, Léon Colin, Kelsch décrivaient comme caractéristique de la malaria, découvrit dans le sang des paludéens des éléments nouveaux, qui avaient été confondus avec des leucocytes mélanifères, ou bien étaient restés inaperçus. A. Laveran eut le haut mérite non seulement de les décrire, mais surtout d'affirmer la spécificité, dans la malaria, de ces parasites si nouveaux. A la lecture de ses mémoires, l'on reconnaît, tels que nous les dénommons aujourd'hui : les gamètes en croissant, les microgamétocytes émettant des corps flagellés ou microgamètes, les macrogamètes immobiles, enfin les schizontes. « C'est un peu avant les accès de fièvre et au début de ces accès, qu'on a le plus de chance de les y rencontrer. Chez les malades atteints de fièvre palustre rebelle, les parasites existent quelquefois en permanence dans le sang : ils disparaissent rapidement sous l'influence de la médication quinique » [2]. « La relation qui existe entre la présence dans le sang des nouveaux parasites que j'ai décrits et les accidents de l'impaludisme me paraît, dit-il, indiscutable. En effet, les parasites, très bien caractérisés au point de vue morphologique, existent toujours dans le sang des malades atteints de fièvre palustre, et ne se rencontrent jamais dans le sang des malades atteints d'affections étrangères à l'impaludisme ». [A. Laveran [3]]. Il n'y a rien à changer à ces descriptions faites à une époque où aucun parasite, sauf le spirille d'Obermeyer, n'avait été découvert dans le sang.

Après une période d'incertitude et de septicisme, où elle rencontra des adversaires principalement chez les médecins italiens, partisans du bacille de Klebs et de T. Crudeli, la decouverte de A. Laveran s'est imposée à la science. L'hématozoaire qu'il avait décrit avec une si haute précision fut trouvé dans tous les pays à malaria et dans le seul paludisme. Son étude fut d'abord approfondie dans l'organisme humain. Marchiafava et Celli (1883) le mirent en évidence par la coloration au bleu de méthylène. Golgi (1886) étu-

1. A. Laveran. *Acad. de méd.*, 23 novembre et 28 décembre 1880, 25 octobre 1881. *Soc. méd. des Hôp.*, 24 décembre 1880, 28 avril 1882. *Acad. des sc.*, 1881 et 1882, etc.
2. A. Laveran. *C. R. des séances de l'Acad. des sc.*, 1881, p. 627.
3. A. Laveran. *C. R. des séances de l'Acad. des sc.*, 1882, p. 737.

dia l'évolution de l'hématozoaire de la quarte et de la tierce. Depuis lors la liste des travaux parus sur ce sujet devient considérable. Il serait superflu d'en donner même le résumé. Les principaux noms qui leur sont attachés sont ceux de : Celli et Guarnieri (1888) Bastianelli et Bignami, Grassi et Feletti, P. Canalis (1890), Mannaberg (1893), Craig, Ziemann (1896), Plehn (1897), Schaudinn, Marchoux (1899), Ruge (1900), A. Billet, Grassi (1901). Ed. et Et. Serjent, Cardamatis, Lévi Della Vida, Thiroux (1907), etc.

La dernière étape de l'histoire du paludisme est la découverte du mode de transmission de la maladie. Par une prescience dont on doit reconnaître la portée, A. Laveran, dès 1891, avait admis, en appuyant cette opinion sur des faits d'observation rigoureuse, que les moustiques pouvaient être des agents de transmission de la malaria. La démonstration en fut d'abord faite par le major Ronald Ross, de l'armée des Indes; ses premières recherches (1895-1897), faites dans le corps de moustiques ayant piqué des paludéens, furent continuées par d'autres qui portèrent sur un hématozoaire des oiseaux (*Hemoproteus*) et sur les moustiques qui les piquaient. Il établit ainsi, non seulement la réalité de la transmission par les moustiques, mais encore les grandes lignes du développement de l'hématozoaire dans la tunique stomacale du moustique. Ces travaux furent appliqués à la malaria par la mission allemande composée de de Koch, Pfeiffer et Kossel (1898), puis par Grassi, Bignami et Bastanielli (1899); ce sont ces derniers qui ont démontré que l'*Anophèle* est l'agent spécifique de cette transmission. Enfin, en 1900, Th. Manson, âgé de 23 ans, se prête à Londres à une expérience confirmative : il se fit piquer à la fin d'août par des anophèles infectés à Rome sur des paludéens et expédiés à Londres; à partir du 13 septembre survinrent des accès de fièvre; le sang examiné contenait, à partir du 16, des éléments de la tierce.

Le mode essentiel de transmission du paludisme était, dès lors, établi.

II. **Répartition géographique**. — Le paludisme est extrêmement répandu à la surface du globe terrestre, mais il l'est inégalement. On lui fixe, d'habitude, comme limites, la zone comprise entre le 50° de latitude Nord et le 20° de latitude Sud. Cette limitation n'a cependant rien d'absolu. D'une part, dans cette zone il existe des régions indemnes de la malaria : de l'autre, bien des foyers sont connus en dehors d'elle. C'est ainsi que les foyers d'Irlande, du Zuyderzée, de la Baltique (Pologne, Suède et Allemagne) dépassent le 50° de latitude Nord.

En *Europe*, on a signalé les domaines palustres qui bordent la Baltique. la Hollande et les bords de l'Escaut, l'Irlande. En France, toutes les régions marécageuses ont été, jusqu'au milieu du XIX[e] siècle, des foyers importants de paludisme, les « marigots » de la Bretagne, de la Vendée et de la Charente-Inférieure, la Sologne, la Camargue et la côte Ouest de la Méditerranée, les Dombes, la vallée de l'Adour, la Corse enfin. Actuellement, grâce aux travaux d'assainissement, ces foyers sont en voie de disparition. Tout le bassin méditerranéen, côté Europe, est un siège important d'endémie palustre : les côtes orientales d'Espagne, celles de l'Italie, de la Sicile, de la Grèce, de la Turquie d'Europe, de la mer Noire. Dans l'Europe centrale,

les régions paludéennes sont également fréquentes : l'Autriche dans toute la vallée du Bas-Danube et de ses affluents, la Dalmatie, l'Herzégovine, la Bosnie, la Russie méridionale, les États balkaniques, enfin.

La guerre de 1914-1918 a révélé l'importance de ce dernier foyer. L'armée expéditionnaire d'Orient a payé en Macédoine, en particulier au cours de l'été-automne 1916, un assez lourd tribut. L'impaludation de l'effectif français a été évalué à 10 pour 100 en 1916, à 1 pour 100 en 1917; la mortalité clinique de 2,58 pour 100 en 1916, de 0,9 pour 100 en 1917. Signalons en passant que malgré le nombre considérable de paludéens rapatriés de l'armée d'Orient, l'infection malarique en France, des troupes comme de la population civile, a été infime.

En *Asie*, c'est surtout la partie méridionale, la plus chaude, qui est infectée. Le paludisme sévit dans toute la Turquie d'Asie, la Palestine, les côtes de l'Arabie avec le golfe Persique et les vallées du Tigre et de l'Euphrate, les Indes, en particulier les côtes et la vallée du Gange, Ceylan, la Cochinchine, les côtes méridionales de la Chine, Formose, Hong-Kong; enfin, dans l'intérieur, le Turkestan russe et la mer Caspienne.

Toute l'Afrique est un immense réservoir de paludisme; on n'excepte guère que les régions du Sud. Au Nord, notre Empire africain est un des foyers les mieux connus : la malaria y fait encore subir des pertes sensibles à nos troupes comme à nos colons. Les régions côtières et les régions basses (vallées du Tell et oasis sahariennes) de l'Algérie, de la Tunisie, actuellement du Maroc, sont encore fortement impaludées, malgré la lutte prophylactique activement menée depuis quelques années. Il en est de même de la Tripolitaine et de l'Égypte du Nord. Le paludisme est encore plus répandu et surtout plus grave dans les régions de l'Ouest africain : Sénégal, Côte d'Ivoire, Dahomey, Fernando-Pô, Nigéria et la vallée du Niger, Cameroun, Congo en entier jusqu'au Tchad. Les pays de l'Afrique orientale n'en sont pas exempts : Abyssinie, Zambèze, les Grands-Lacs et le cours supérieur du Nil; enfin Madagascar, où les troupes françaises de la conquête furent si éprouvées, et les îles voisines (Maurice, la Réunion, Comores).

En *Amérique*, c'est surtout la zone équatoriale et orientale qui est infestée. Les États-Unis d'Amérique, même le Canada, contiennent des régions palustres, mais de peu de densité. Celle-ci augmente à partir de la Floride. Tout le golfe du Mexique, la Louisiane, la côte mexicaine, le Honduras et le Guatémala sont profondément infectés de paludisme. La maladie a sévi sur les travailleurs employés au percement de l'isthme de Panama, jusqu'au jour où la lutte antipaludique y a été instituée. Dans l'Amérique du Sud, la Bolivie, la Colombie, le Venezuela, les Guyanes et la vallée du fleuve des Amazones, le Nord du Brésil, jusqu'à Rio-de-Janeiro, représentent des foyers importants. Citons encore les Antilles.

De l'*Australie*, il n'y a à signaler que les îles malaises : Java, Bornéo, Sumatra, et les Philippines : le paludisme y est sévère et très répandu. La Nouvelle-Calédonie, Tahiti, sont au contraire respectées.

Que dire de la répartition du paludisme selon ses variétés : tierce, quarte, tropicale? Des trois variétés, la quarte est la moins répandue et la moins disséminée. Les principaux foyers sont : le bassin méditerranéen tout

entier, l'Inde, les îles de la Sonde, Sainte-Marie-de-Bathurst. En Europe, surtout en Europe septentrionale, la variété dominante, sinon presque exclusive, est le paludisme tierce; la forme dite *tropicale* se rencontre surtout en Italie et dans les États balkaniques et ne semble pas franchir la limite naturelle formée par les Alpes et les Karpathes. Dans le bassin méditerranéen la proportion de paludisme à P. vivax et de paludisme à P. præcox serait en moyenne respectivement de 2 contre 1. En Asie, la fièvre tropicale est de beaucoup la plus répandue; elle va jusqu'à atteindre la proportion de 99 pour 100 à Ceylan, de 50 pour 100 à Java, de 89 pour 100 à Formose, de 85 pour 100 à Hong-Kong, par rapport aux autres formes. A Bangkok, au contraire, la tierce domine. Au Japon, elle est la seule variété qu'on observe. L'Afrique, en dehors des côtes méditerranéennes, est un vaste foyer de paludisme tropical; on ne signale que les îles du Cap-Vert où seule s'observerait la fièvre tierce. En Amérique enfin, toute la région équatoriale est, comme le centre africain, particulièrement infestée de paludisme tropical.

Ainsi donc, plus on se rapproche de l'équateur, plus le paludisme est répandu; plus il est grave aussi, et, comme nous le verrons, cette gravité est fonction du paludisme tropical, qui est justement la forme de prédilection des pays équatoriaux.

La fréquence et l'importance de la malaria s'apprécient aujourd'hui par l'établissement de ce qu'on appelle l'*Index endémique*. Celui-ci représente le pourcentage des individus de tous âges infestés de Plasmodium et qui constituent le « réservoir du virus ». Pour obtenir ces renseignements, il faut avoir recours, autant que possible, à la seule méthode rigoureuse : la recherche de Plasmodium par l'examen microscopique du sang. Cette recherche est souvent difficile chez l'indigène, qui ne se prête pas à l'examen du sang : on peut y suppléer par l'examen clinique des rates et tenir pour paludéen tout individu atteint de splénomégalie. On doit s'appliquer surtout à cette exploration chez les enfants, très souvent cachectiques, et aussi plus exposés que les adultes à la piqûre des moustiques. Faisons remarquer que les deux courbes des porteurs de Plasmodium et des splénomégaliques ne se superposent pas nécessairement dans une même région; le plus souvent, le chiffre des porteurs d'hématozoaires est plus nombreux, car le paludisme n'entraîne pas nécessairement une grosse hypertrophie de la rate. Mais les écarts entre les deux courbes ne sont jamais très grands.

On peut enfin faire intervenir dans l'établissement de l'index endémique le pourcentage des anophèles infectés par des sporozoïtes ou des ookynètes. On a pu trouver ainsi de 2 pour 100 à 50 pour 100 des moustiques infectés; mais la méthode est longue et délicate et moins pratique que la première.

L'index endémique est fort variable suivant les pays et, dans une même région, on peut observer des différences très grandes dans la proportion des sujets infectés, habitant cependant des localités voisines. Ainsi, dans l'Inde, sur un espace de 16 km. de diamètre, Stephens et Christophers ont vu l'index varier de 0 à 70. Dans certaines agglomérations de l'Afrique ou de l'Indochine, l'index endémique peut être si élevé que la presque totalité des habitants sont porteurs d'hématozoaires.

H. Vincent et J. Rieux.

L'HÉMATOZOAIRE DU PALUDISME

I. ***L'Hématozoaire en général.*** — L'hématozoaire du paludisme, objet de la mémorable découverte de A. Laveran, appartient au genre *Plasmodium* (*Hemamœba*), famille des *Hémosporidées*, classe des *Sporozoaires*. C'est donc un protozoaire, comme, du reste, la plus grande partie des parasites du sang. Sa morphologie et surtout son évolution sont identiques à à celle des sporozoaires en général. La comparaison avec les caractères morphologiques et surtout évolutifs avec l'ordre voisin des coccidies a souvent été faite, et l'étude de ces dernières facilite, en effet, la compréhension des divers stades de Plasmodium.

D'une manière générale, les sporozoaires suivent une évolution marquée par quatre stades : 1° état *endocellulaire*; 2° *sporulation* après enkystement; 3° *mise en liberté des spores*, qui sont susceptibles de sortir de l'organisme infecté; 4° *infection* d'un organisme neuf et *formation des sporozoïtes*, qui pénètrent dans les cellules de l'organisme.

Cette évolution, déjà très voisine de celle de Plasmodium, le devient davantage encore quand on l'étudie chez les coccidies. Cette étude, faite en particulier par Schaudinn et Siedlecki, sur *Coccidium Schubergi*, parasite de l'intestin du mille-pattes, montre une grande similitude entre ces deux sporozoaires. Comme *Coccidum Schubergi*, *Plasmodium* présente un cycle endogène ou *schizogonique* et un cycle exogène ou *sporogonique*. Mais l'infection par les spores ne se fait pas directement d'homme malade à homme sain. Elle nécessite un intermédiaire, dans le tube digestif duquel se fait la fécondation des gamètes, la maturation des spores, la formation et la mise en liberté des sporozoïtes : cet intermédiaire est l'*Anophèle* femelle.

Explication de la planche I

(Microscope Stiassnie, obj. 1/16 imm., oc. comp. 3).

Plasmodium vivax.

Fig. 1. — Evolution schizogonique de P. vivax (48 heures). 1. hématie normale. — 2. Schizonte très jeune dans une hématie. — 3. Schizonte jeune. — 4. Schizonte de 12 à 20 heures. — 5. Schizonte de 24 à 30 heures. — 6. Schizonte de 36 à 40 heures. — 7, 8, 9, 10, 11. Division du schizonte (morula, sporocyte). — 12. mérozoïtes au nombre de 16, venant d'être émis.

Fig. 2. — Quelques types de schizontes jeunes.

Fig. 3. — Quelques types de schizontes à demi adultes.

Fig. 4. — Quelques types de formes de division (sporocytes).

Fig. 5. — Evolution des gamètes de P. vivax. — 1, 2, 3, 4. Formation des macrogamètes 2. — 1. Macrogamète jeune, de 12 à 20 heures. — 2. Macrogamète de 30 à 48 heures. — 3. Macrogamète au 3ᵉ jour. — 4. Macrogamète adulte (4ᵉ jour). — 5. Microgamétocyte. — 6. Macrogamète au stade de parthénogenèse (la partie gauche représente le reste du macrogamète, la partie droite le schizonte en voie de division).

Fig. 6. — Quelques types de macrogamètes. — En bas un macrogamète paraissant libre.

Fig. 7. — Quelques spécimens de P. vivax en voie de dégénérescence par la quinine. A droite deux macrogamètes, le reste des schizontes de divers âges.

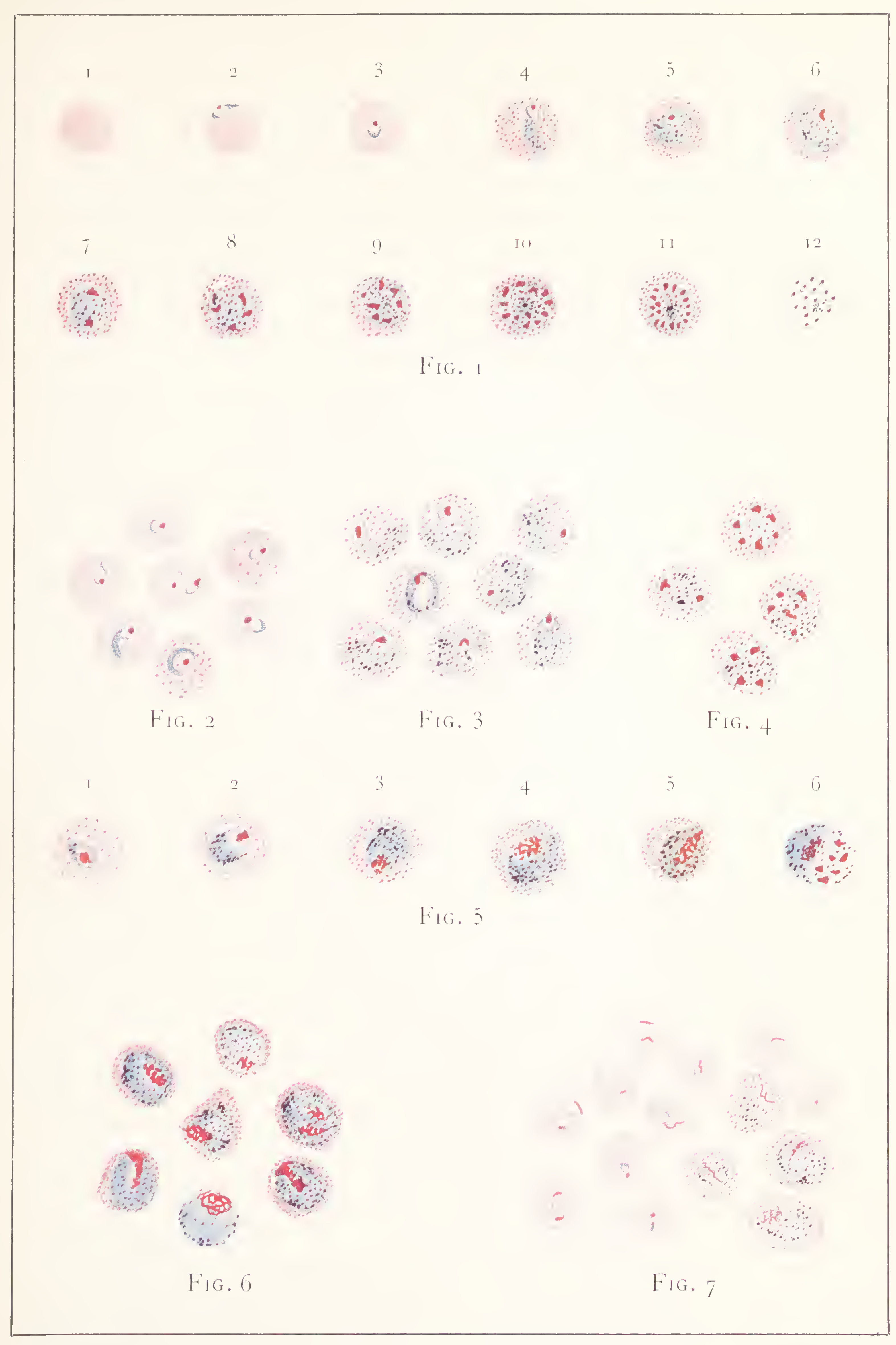


FIG. 1

FIG. 2

FIG. 3

FIG. 4

FIG. 5

FIG. 6

FIG. 7

A. Rieux. del. *Demoulin. Sc.*

MASSON ET Cie, ÉDITEURS.

L'étude de *Plasmodium* comprend dès lors deux parties nettement distinctes :

1° L'une qui *répond à sa schizogonie*, autrement dit qui comprend l'étude de sa morphologie et de son évolution dans le sang de l'homme ;

2° L'autre *qui a trait à sa sporogonie*, c'est-à-dire à son évolution dans l'organisme de l'hôte intermédiaire, l'Anophèle femelle, depuis la sortie du sang de l'homme malade jusqu'à sa réinoculation à l'homme.

A) **Schizogonie.** — La schizogonie du Plasmodium doit être envisagée sous deux aspects, selon qu'on a affaire aux éléments asexués, ou aux éléments sexués.

1° **Éléments asexués.** — Les éléments asexués sont représentés par le *schizonte*. Le schizonte naît de la pénétration dans l'hématie du sporozoïte introduit dans l'organisme sain par la piqûre de l'anophèle, puis dans les

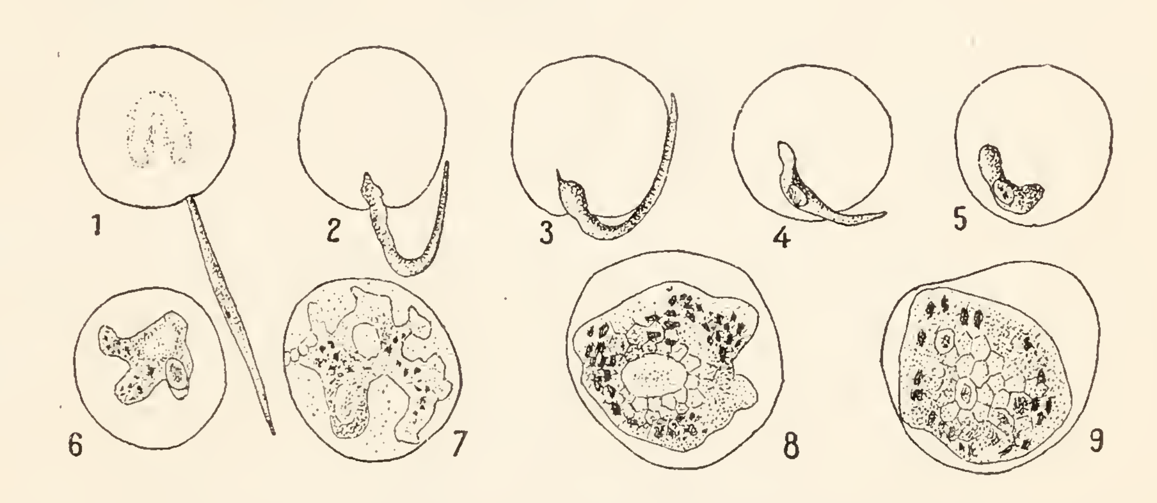


Fig. 1. — Pénétration des sporozoïtes de *Plasmodium vivax* dans les hématies (1 à 4); 6, schizonte d'environ 12 heures; 7, schizonte très mobile d'environ 24 heures; 8, schizonte se préparant à la division nucléaire; 9, schizonte à nombreux noyaux. (D'après Schaudinn, in Brumpt.)

stades ultérieurs, de la pénétration du mérozoïte, terme ultime du cycle schizogonique.

La morphologie du schizonte est la suivante : coloré par la méthode de Romanowsky, le schizonte encore jeune a une forme généralement circulaire ou ovale ; à un pôle on reconnaît un point rouge ou violacé et à l'autre extrémité un croissant plus ou moins fin ou large, de coloration bleue, dont les extrémités se rapprochent du point rouge apical ; entre ces deux parties colorées existe une zone gris blanchâtre ou incolore. L'ensemble réalise l'image demeurée classique d'une « bague à châton ». Le plasmodium ainsi constitué représente une cellule dont il possède les éléments caractéristiques : noyau et protoplasma. On s'est toujours entendu pour ce dernier : c'est le croissant bleu périphérique, témoignant par sa coloration de la basophilie du protoplasma. L'entente a été moins complète pour le noyau. Actuellement on est unanime à reconnaître, dans le point rouge, la chromatine nucléaire dont il offre, du reste, les réactions ; nous verrons qu'il joue le rôle de la chromatine de tout noyau cellulaire. Quant à la zone blanchâtre centrale, qu'on appelle encore « zone achromatique », les uns la tiennent pour du suc nucléaire, les autres pour une vésicule nutritive.

Cette morphologie générale appartient aux schizontes jeunes de toutes les

variétés de plasmodium. Les différences surviennent, comme nous le verrons, avec la maturation des schizontes.

D'une manière générale, l'évolution du schizonte de P. est la suivante : la zone achromatique diminue; le protoplasma augmente, en présentant des mouvements amœboïdes; sa croissance se fait aux dépens du cytoplasme du globule, dont il se nourrit; il se charge en outre de grains de pigment brun doré ou brun noir, dont la disposition varie un peu selon les espèces. Enfin le grain de chromatine tend vers la division : elle représente la fin de la maturation du plasmodium et le prélude de la sporulation. Cette division



Fig. 2. — Développement du macrogamète de *Plasmodium vivax* observé à l'état frais. 4, formation du globule polaire (g. p.) : 5, son émission. (D'après Schaudinn, in Brumpt.)

a été étudiée par Schaudinn sur le P. de la tierce, au moment où elle commence, c'est-à-dire sur le P. âgé de 24 à 36 heures. Elle ne diffère en rien de la karyokynèse en général : vacuolisation du noyau qui donne l'image d'un fin réseau, formation et scission de la plaque équatoriale dont les plaques filles s'écartent pour constituer chacune un noyau néoformé. Ceux-ci se divisent à leur tour; toutefois l'observation de leur division n'est plus aussi nette que celle de la première. *Cette forme de division du schizonte est quelquefois nommée « sporocyte » : cette dénomination est commode pour désigner ce stade de l'évolution schizogonique.*

EXPLICATION DE LA PLANCHE II.

(Microscope Stiassnie, obj. 1/16 imm., oc. comp. 3.)

Plasmodium quartanum.

Fig. 1. — De 2 à 11. Evolution schizogonique de P. quartanum (72 heures). — 1. Hématie normale. — 2. Schizonte très jeune dans une hématie. — 3, 4, 5, 6. Schizonte pendant le 2ᵉ jour. — 7, 8, 9, 10. Schizonte pendant le 3ᵉ jour aboutissant à la division et à la mise en liberté de mérozoïtes libres. — 11. Mérozoïtes libres. — 12. Macrogamète.

Plasmodium præcox.

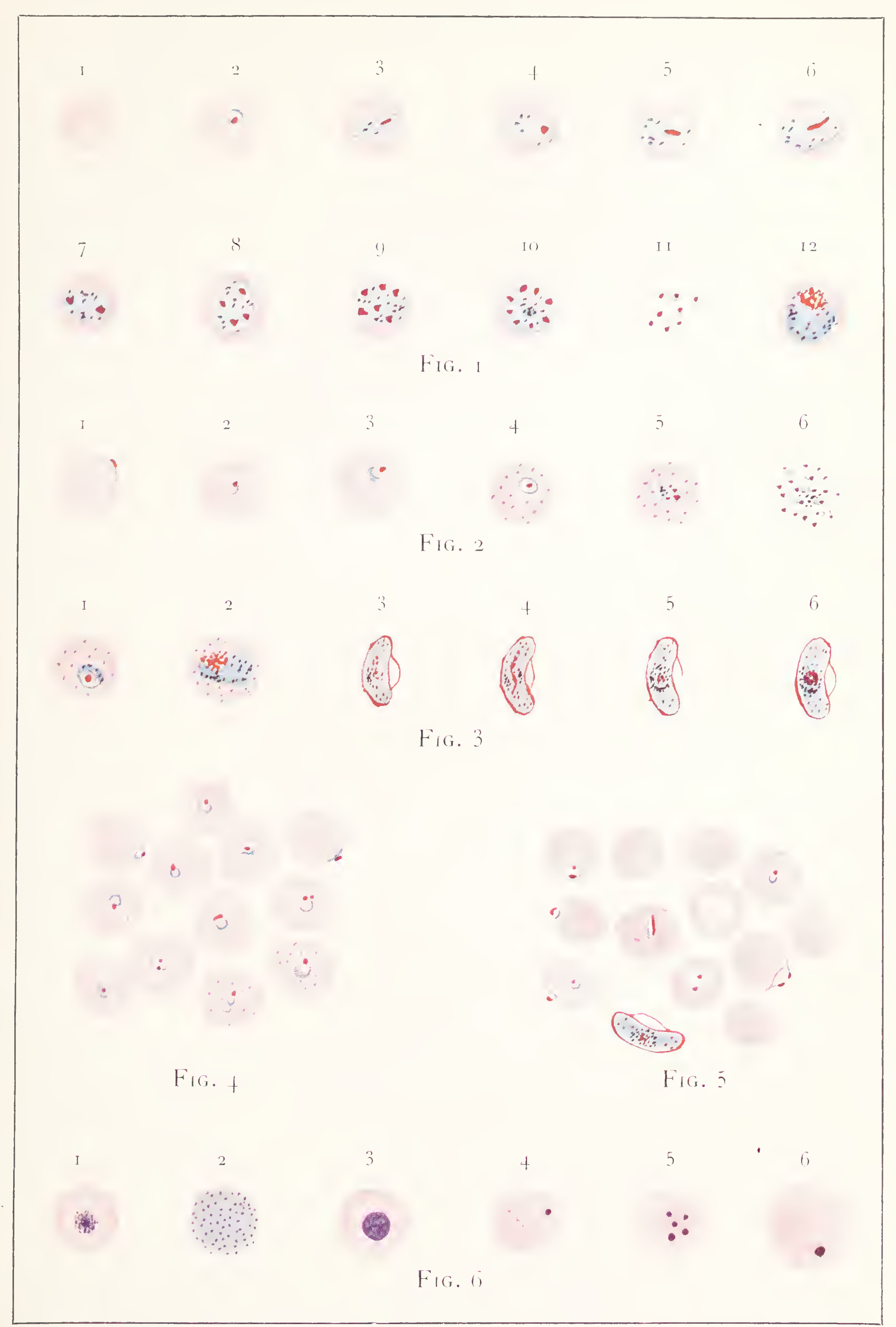
Fig. 2. — Evolution schizogonique de P. præcox. — 1. Schizonte paraglobulaire, pénétrant dans une hématie. — 2, 3, 4. Accroissement du schizonte tel qu'on peut le voir dans le sang. — 4. L'hématie contient des grains de Maurer. — 5. Commencement dans la division nucléaire. — 6. Mérozoïtes libres.

Fig. 3. — Gamètes de P. præcox. — 1. Gamète jeune. — 2. Gamète plus âgé. — 3 et 4. Microgamétocytes. — 5 et 6. Macrogamètes semilunaires (corps en croissant).

Fig. 4. — Quelques aspects de schizontes de P. præcox dans le sang.

Fig. 5. — Aspect du sang dans l'accès pernicieux.

Fig. 6. — Types d'hématies anormales du sang, pour servir au diagnostic différentiel des Plasmodiums. — 1° Hématie normale paraissant contenir un globulin. — 2. Hématie garnie de granulations basophiles. — 3. Normoblaste. — 4. Hématie contenant un reste nucléaire ou corps de Jolly. — 5. Hématie contenant plusieurs débris nucléaires. — 6. Mégaloblaste contenant un reste nucléaire.



A. Rieux, del. *Demoulin, Sc.*

MASSON ET Cie, ÉDITEURS.

Quand la division du schizonte est terminée, le groupe des éléments nouveaux qui en résultent se disloque, faisant éclater ainsi l'hématie qui le contenait. Les éléments libres ou *mérozoïtes*, circulent dans le plasma sanguin, jusqu'au moment de leur pénétration, généralement individuelle, dans une hématie neuve et adulte. Le cycle schizogonique est terminé et peut recommencer.

2° **Éléments sexués.** — Certains schizontes peuvent devenir des éléments

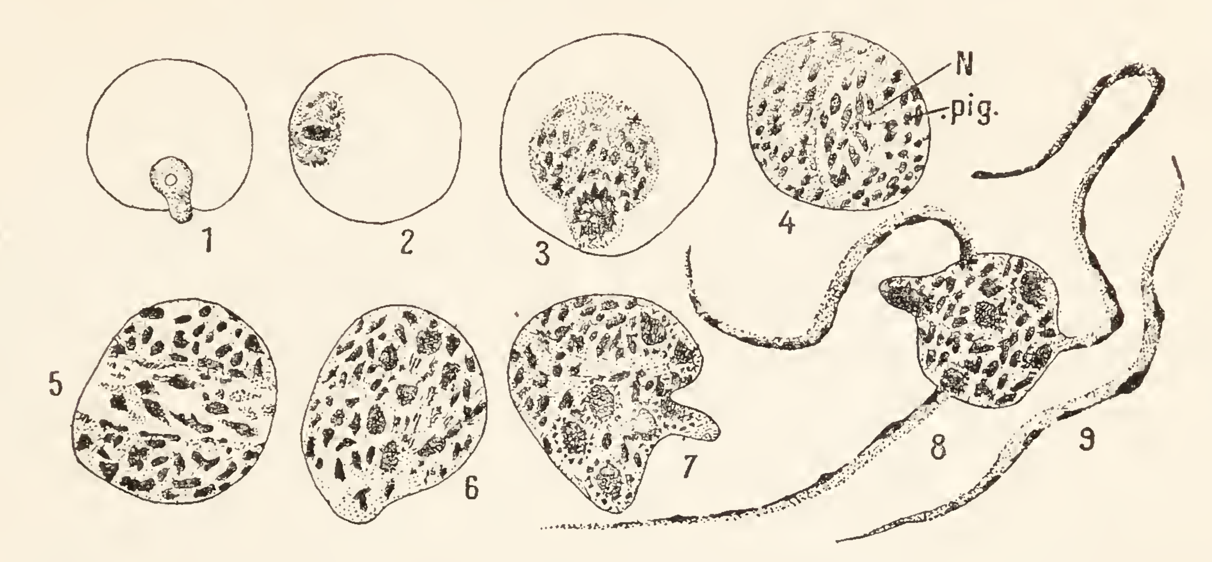


Fig. 3. — Développement du microgamétocyte de *Plasmodium vivax* étudié sur des préparations colorées: 1-4, développement du microgamétocyte; 5-7, formation des noyaux; 8, émission des flagelles. (D'après Schaudinn, in Brumpt.)

sexués. Le fait n'a rien que de normal : il correspond à une loi générale de biologie, dont la finalité est la régénération de l'espèce. Ces éléments sexués portent le nom de « gamètes » ; ils sont les uns femelles : ce sont les *macroga-*

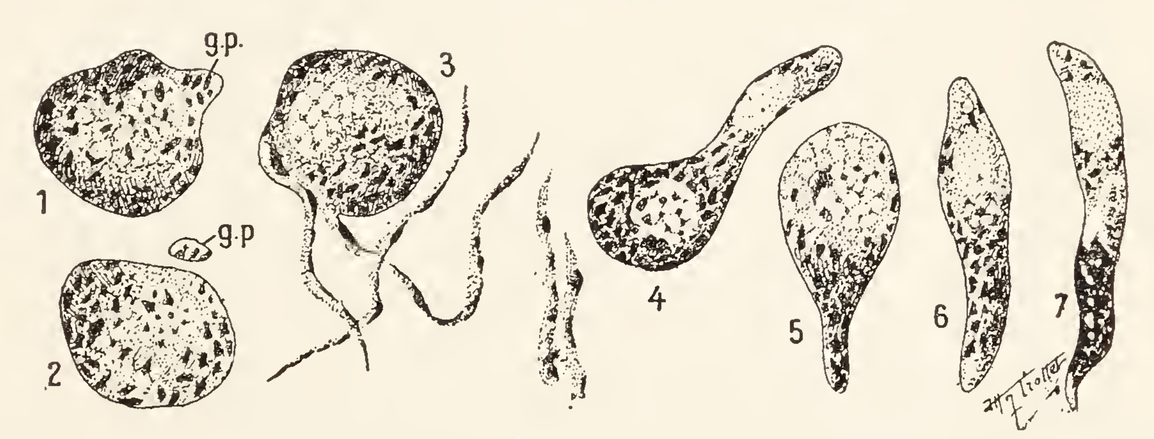


Fig. 4. — Maturation et fécondation du macrogamète de *Plasmodium vieux* (préparations colorées). 1-2, formation et élimination du globule polaire (g. p.); 3, fécondation par un microgamète; 4, 5, 6, 7, divers aspects du zygote en marche dans l'estomac de l'Anophèle. (D'après Schaudinn, in Brumpt.)

mètes; les autres mâles : ce sont les *microgamétocytes*. Dans l'organisme humain, ces deux formes sexuées ne poussent pas davantage leur évolution. Mais *hors de l'organisme*, et spécialement dans l'estomac du moustique, le microgamétocyte émet des microgamètes qui fécondent le macrogamète. Nous y reviendrons à propos de la sporogonie de Plasmodium.

L'étude de la transformation du schizonte en macrogamète a été faite sur le sang vivant par Schaudinn et sur des préparations colorées par Ruge. Le schizonte évoluant en « gamétogonie » se reconnaît à ce que le grain de chromatine est placé au centre du protoplasma, en ce que la zone achromatique disparaît assez vite et en ce que sa pigmentation est toujours plus

accentuée que celle des autres schizontes. Les gamètes gardent pendant leur croissance une colorabilité et une pigmentation plus grandes. Leur mobilité est plus faible ; ils s'accroissent plus lentement que les schizontes, sans jamais accuser, comme ceux-ci, de tendance à la karyokynèse ; ils arrivent ainsi à maturité. Ils remplissent alors et débordent même parfois le globule rouge qui les abrite, si bien que les limites de ce dernier peuvent échapper à la vue. Ils sont alors à proprement parler des « gamètes ». Nous reviendrons sur leurs caractères différentiels selon le sexe et selon les variétés de plasmodium. Leur évolution ultérieure ne peut se faire que si des conditions extérieures à l'organisme humain surviennent.

A défaut de ces conditions, que deviennent-ils ? Il est établi aujourd'hui, et la démonstration en est due à Schaudinn, que les microgamétocytes, éléments mâles, meurent assez vite. Les macrogamètes, éléments femelles, généralement plus nombreux que les autres, sont doués, au contraire, d'une longévité beaucoup plus grande ; ils se réfugient dans certains organes, la rate surtout, et, *par un phénomène de parthénogenèse* ou de schizogonie régressive, ou encore de schizontogonie, sont susceptibles de revenir à la forme schizonte, primitive et asexuée. Nous reparlerons de ce phénomène à propos de chaque variété de Plasmodium. Il nous suffira de dire pour l'instant que ce phénomène explique les *rechutes* du paludisme, qui peuvent survenir parfois très tard après les accidents initiaux.

B) **Sporogonie**. — La sporogonie commence dès la sortie de Plasmodium de l'organisme humain. A. Laveran en a observé la phase initiale dans ses premières recherches, quand il examinait du sang de paludéen entre lame et lamelle, et qu'il constatait l'émission de microgamètes à la surface du microgamétocyte, leurs mouvements de flagelles, puis leur mise en liberté au milieu des hématies. Nous savons que ce sont les travaux de R. Ross sur l'infection de Culex pipiens par l'hématozoaire d'oiseaux, puis de Grassi et de ses élèves, enfin de Minchin et de Schaudinn sur l'infection d'anophèles par Plasmodium, qui ont démontré, d'une manière à peu près complète, le cycle sporogonique de l'hématozoaire de la malaria.

Le premier acte de la sporogonie, dès la pénétration du sang paludéen dans le tube digestif de l'anophèle femelle, est la fécondation du macrogamète par le microgamète ; les schizontes perdent toute activité et meurent. Le microgamétocyte devient extraglobulaire, prend une forme arrondie, et émet sur sa périphérie un certain nombre de flagelles ou microgamètes dont les extrémités sont un peu renflées ; ceux-ci, d'abord animés de mouvements en fouet, se détachent de la cellule-mère et se portent au-devant des macrogamètes. La fécondation de ce dernier se fait de la manière suivante : l'extrémité du microgamète se place en contact du macrogamète ; en cet endroit le bord du macrogamète accuse un renflement, vers lequel se dirige en même temps le noyau central ; la fécondation a lieu par la pénétration du microgamète dans l'intérieur de la cellule femelle et la fusion des éléments nucléaires. L'œuf ou *ookynète* est constitué ; il prend une forme allongée, et, mobile, se dirige vers la paroi intestinale ; il en traverse l'assise unicellulaire, passe dans la cavité générale du corps du moustique, mais reste toutefois en contact avec l'épithélium intestinal, entre celui-ci et la

couche musculo-élastique. C'est la place qu'il conserve pendant toute son évolution sporogonique. D'allongé, l'ookynète reprend la forme arrondie et devient kyste ou *zygote*. Le noyau du zygote se divise un certain nombre de fois : chaque division nucléaire, entourée de protoplasma, constitue un *sporoblaste*. Pendant toute cette formation la dimension du zygote s'est accrue, si bien que chaque zygote arrive à soulever la paroi intestinale et à

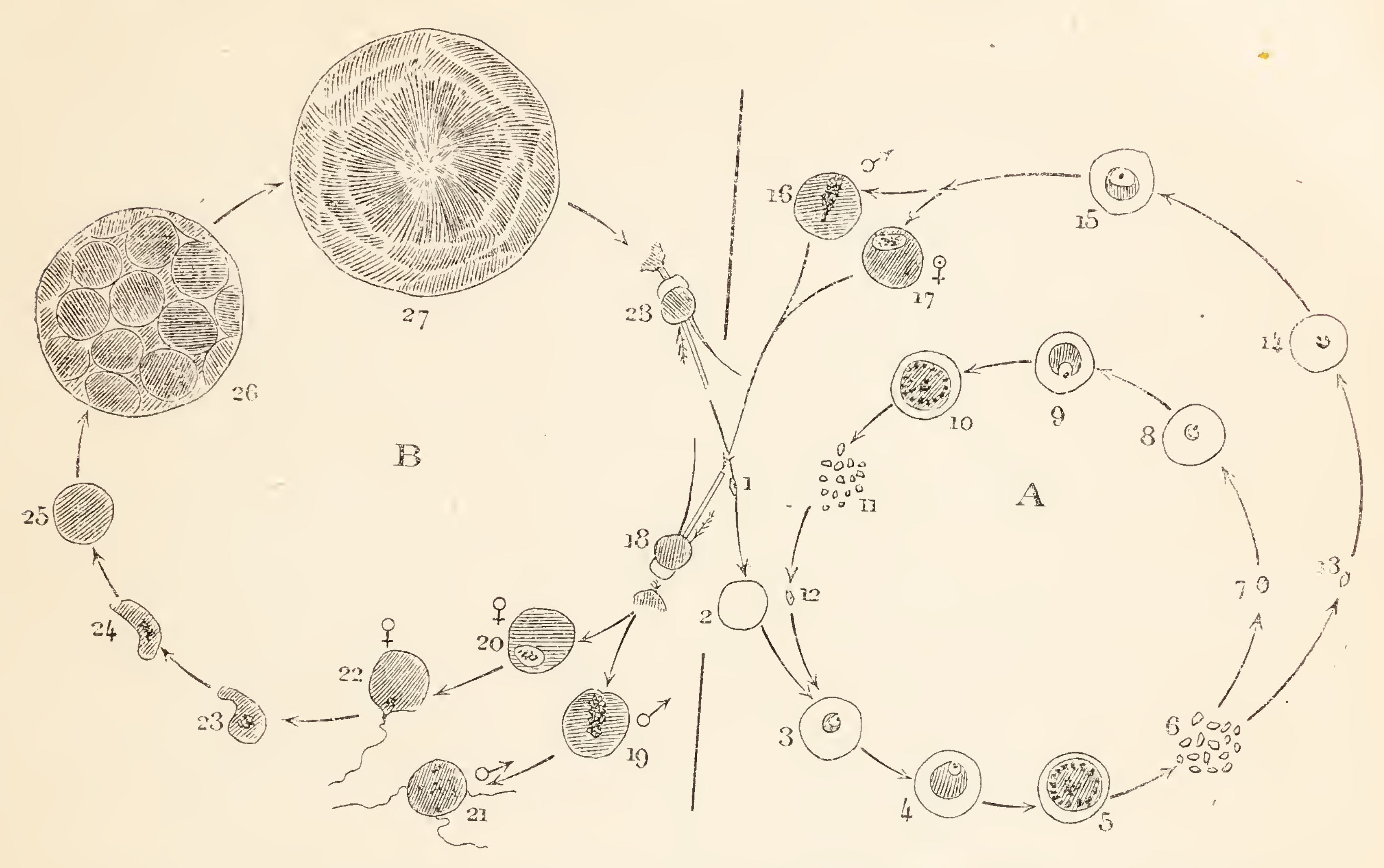


Fig. 5. — *Schéma indiquant les deux cycles : schizogonique et sporogonique, de Plasmodium.*

A) *Cycle schizogonique.* — 1, Sporozoïte introduit dans l'organisme humain par le moustique (28) et se dirigeant vers une hématie ; 2-3, schizonte jeune dans une hématie ; 4, schizonte demi-adulte ; 5, stade de rosace (sporocyte) ; 6, mérozoïtes mis en liberté ; 7, mérozoïte libre se dirigeant vers une hématie ; 8, schizonte jeune, 2e génération ; 9, schizonte demi-adulte, 2e génération ; 10, stade de rosace (sporocyte) ; 11, mérozoïtes mis en liberté, 2e génération ; 12, mérozoïte libre pouvant recommencer un 3e cycle schizogonique ; 13, mérozoïte libre de 2e génération ; 14, gamète jeune ; 15, gamète adulte ; 16, microgamétocyte ♂ et 17, macrogamète ♀ libres dans le sang humain, attendant pour achever leur évolution leur pénétration dans l'intestin du moustique 18 ; 3 à 12, cycle asexué ; 13 à 16-17, cycle sexué.

B) *Cycle sporogonique.* — 19, microgamétocyte ♂ et 20, macrogamète ♀ dans le tube digestif du moustique ; 21, microgamétocyte émettant des microgamètes dont l'un va féconder le macrogamète 22 ; 23 et 24, ookinète ; 25, ookyste ou zygote ; 26, kyste contenant des sporoblastes ; 27, kyste contenant les sporozoïtes ; 28, moustique inoculateur de sporozoïtes. (Schéma inspiré de Ruge.)

faire hernie à l'intérieur du tube digestif. Enfin, dans un stade terminal, le noyau de chaque sporoblaste se segmente ; chaque segment entouré de son protoplasma représente un *sporozoïte* ; tous sont placés côte à côte à la périphérie, contre la membrane kystique qui enveloppe primitivement le zygote et s'est accrue avec lui. C'est la rupture de cette enveloppe qui met en liberté la foule des sporozoïtes. Ceux-ci tombent dans la cavité stomacale, gagnent les glandes venimo-salivaires et sont inoculés par l'acte même de la piqûre.

H. VINCENT et J. RIEUX.

Le cycle sporogonique est terminé.

Nous verrons, en étudiant le moustique et l'étiologie du paludisme, les conditions favorisantes et contrariantes de cette évolution sporogonique. Qu'il nous suffise de dire pour l'instant que ce cycle entier, dans les conditions les plus favorables de température extérieure (25 à 30°) et de milieu, dure une semaine. Pour une température de 20 à 22° sa durée est plus longue. L'évolution n'aboutit pas pour une température inférieure à 20°.

II. ***Technique d'examen de l'hématozoaire.*** — Nous ne croyons pas nécessaire de donner ici l'exposé détaillé des procédés de recherche et d'examen de l'hématozoaire dans le sang frais et dans le sang étalé et desséché sur lames. Ces procédés sont décrits dans tous les livres de technique micrographique. Disons seulement que ceux dérivés de la méthode de Romanowsky : technique de Giemsa, méthode panoptique de Pappenheim, procédé de Leishman, Panchrome de Laveran, ont de plus en plus tendance à remplacer les autres : bleu de méthylène et thionine, par exemple.

Nous nous bornerons aux deux techniques suivantes :

1° **Coloration par la méthode de Laveran.** — A. Laveran[1] prépare à l'avance : 1° du bleu de méthylène à l'oxyde d'argent ou bleu Borrel. Dans une fiole de 150 c. c. environ, on met quelques cristaux d'azotate d'argent et 50 à 60 c. c. d'eau distillée; quand les cristaux sont dissous, on remplit la fiole avec une solution de soude et on agite; il se forme un précipité noir d'oxyde d'argent qui est lavé à plusieurs reprises à l'eau distillée. On verse alors sur l'oxyde d'argent une solution aqueuse saturée de bleu de méthylène médicinal de Hœchst; on laisse en contact pendant 3 semaines au moins, en agitant à plusieurs reprises.

2° Solution aqueuse d'éosine à 1/1000e.

3° Solution de tanin à 5/100e.

La coloration se fait de la manière suivante :

On mélange, *au moment de s'en servir*, en filtrant les deux premières :

Solution d'éosine à 1/1000e	4 c. c.
Bleu Borrel à l'oxyde d'argent	1 c. c.
Eau distillée	6 c. c.

On place la lame dans le bain colorant en position verticale pour éviter que le précipité qui se forme ne se dépose à sa surface. On colore 10 minutes. On lave de nouveau à l'eau distillée. On sèche.

Laveran a modifié en le simplifiant ce procédé primitif.

C'est la méthode dite de Laveran « modifiée ». Il substitue l'azur II de Gruber au bleu Borrel.

On mélange, *au moment de s'en servir* :

Solution aq. d'éosine à 1/1000e	2 c. c.
Azur II, solution aq. à 1/100e	1 c. c.
Eau distillée	8 c. c.

Colorer 10 minutes, laver, passer au tanin, laver, sécher.

2° **Coloration par le procédé de Giemsa.** — Giemsa[2] a donné en 1905 le

1. A. Laveran. *Soc. biol.*, 9 juin 1900 et 7 mars 1905.
2. Giemsa. *Ann. Inst. Pasteur*, 1905.

mode de préparation du colorant qui porte son nom. On le trouve tout préparé dans le commerce.

Les lames desséchées sont placées pendant 20 à 30 minutes dans l'alcool absolu vrai. Au sortir de l'alcool, elles sont plongées dans le bain colorant préparé extemporanément par le mélange de la solution de Giemsa du commerce 1 partie, avec 9 parties d'eau distillée; les lames y séjournent 20 à 30 minutes: elles sont ensuite lavées à grande eau et séchées.

III. ***Essais de cultures « in vitro » de plasmodium.*** — Déjà en 1897, H. Vincent [1] avait tenté de cultiver l'hématozoaire en plaçant une goutte de sang paludéen entre lame et lamelle stérilisées. Les préparations, lutées à la paraffine, étaient conservées dans une chambre humide, soit à l'étuve à 38°, soit à la température du laboratoire. Dans des cas de quarte et de tierce anciennes, les préparations ont montré, après 12 et 24 heures, des schizontes contenus dans de grands leucocytes et animés de mouvements amiboïdes: ils avaient, par conséquent, été absorbés vivants, à l'état de mérozoïtes, par le globule blanc et s'y étaient agrandis. Mais ils n'avaient pas dépassé le stade plasmodial et n'étaient pas parvenus à celui de la segmentation nucléaire, c'est-à-dire de la multiplication.

Cette question de la culture *in vitro* de Plasmodium a repris de l'actualité depuis les résultats positifs obtenus sur Piroplasma, sur Leishmania Donovani, et d'autres protozoaires. C. C. Bass et F. M. Johns [de la Nouvelle-Orléans [2]] ont défibriné du sang de paludéens atteints de fièvre tierce (6 fois) et de tropicale (29 fois); ils ont mélangé 10 c. c. de ce sang à 0 c. c. 1 de solution de dextrose à 50 pour 100 et l'ont centrifugé pour séparer le sérum des globules. Le sérum est réparti dans des tubes à fond plat, de telle sorte que la hauteur du liquide soit de 12 à 25 millimètres. Ils ajoutent à ce sérum 0 c. c. 1 à 0 c. c. 2 d'hématies de la partie moyenne du culot, pour éviter la présence de leucocytes. L'ensemble est porté à l'étuve à 40°. Dans ces conditions opératoires, les auteurs ont obtenu une ou deux générations schizogoniques des Plasmodium. Sur la même technique de Bass, J. J. Thomson et Mac-Lellan [de Liverpool [3]], Lavinder [4], enfin Ziemann, ont repris la même question. Tous ont obtenu une croissance de schizontes, mais certains seulement ont observé une évolution schizogonique complète avec formation de mérozoïtes (32 pour P. præcox) et pénétration dans de nouveaux globules. Il est curieux enfin de constater que dans ces conditions artificielles de vie, l'évolution des schizontes se fait plus rapidement que dans l'organisme humain (15 à 25 heures au lieu de 48 pour P. præcox, par exemple). Les faits en sont là. Nul doute qu'ils ne soient plus approfondis encore. Mais il n'apparaît pas que ce côté de la question de l'hématozoaire modifiera nos connaissances si solidement établies sur la malaria.

1. H. Vincent. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1897, p. 902.
2. C. C. Bass et F. M. Johns. *Journ. of exper. med.* n° 4, 1er octobre 1912.
3. J. J. Thomson et Mac-Lellan, *Ann. of trop. med. and.*, n° 4, 3 décembre 1912
4. Lavinder. *Journ. of the americ. med. assoc.*, 4 janvier 1913.

H. Vincent et J. Rieux

IV. **Les hématozoaires.** — Nous avons exposé les caractères généraux, morphologiques et évolutifs du genre Plasmodium. Il convient de pousser plus loin notre étude et d'analyser les mêmes caractères, évolutifs et morphologiques, de chacune des espèces qui composent le genre ou tout au moins des trois types morphologiques qui sont à différencier dans le genre Plasmodium : 1° *Plasmodium vivax* (Grassi et Feletti), parasite de la tierce bénigne ; 2° *Plasmodium malariæ* (Grassi et Feletti), parasite de la quarte ; 3° *Plasmodium immaculatum* ou *præcox* (Grassi et Feletti), parasite de la fièvre tropicale [1]. L'unité de cette dernière forme n'est pas admise partout. Pour les uns (Koch, Hewetson, Ruge) le P. præcox est un ; pour d'autres (Grassi, Marchiafava et Bignami), elle serait double ; pour d'autres encore (Mannaberg) triple. La question est trop incertaine pour qu'on puisse dès à

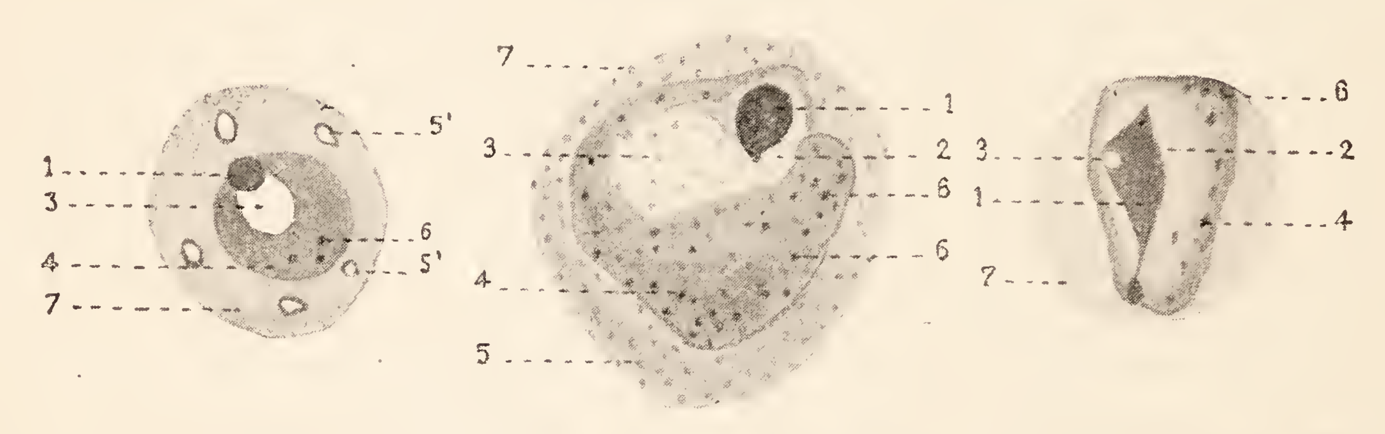


Fig. 6. — *Caractères communs aux trois types morphologiques de Plasmodium.* (D'après A Billet.) — A) Plasmodium præcox ou immaculatum. B) Plasmodium vivax ou tertianum. C) Plasmodium malariæ ou quartanum. 1, noyau (chromatine) ; 2, vésicule nucléaire ; 3, vésicule nutritive ; 4, cytoplasme ; 5, grains de Schüffner ; 5', grains ou taches de Maurer ; 6, grains de pigment ; 7, globule rouge. Ces caractères n'ont trait qu'aux schizontes.

présent conclure. Nous nous en tiendrons à la division première qui laisse à P. præcox son unité.

Nous exposerons successivement les trois types de Plasmodium en commençant par le mieux connu, P. vivax ou tertianum.

A) **Plasmodium vivax ou tertianum. — 1° Morphologie.** — Dans les préparations *colorées*, les *schizontes* montrent, dès les premières heures qui suivent la pénétration du mérozoïte dans l'hématie, les caractères classiques d'une bague avec chaton, ses dimensions varient du quart à la moitié du diamètre de l'hématie qui le contient. Cet état persiste pendant la première moitié du cycle total, soit environ 24 heures. Il augmente seulement un peu de dimension. Pendant la seconde moitié du cycle, le protoplasma s'agrandit, se charge de pigment noir, éparpillé irrégulièrement à sa surface, et prend la forme d'un disque plein ou d'une surface irrégulière, creusée de dépressions et munie d'expansions, en un mot la forme d'une amibe animée de mouvements pseudopodiques et qui aurait été fixée en pleine mobilité ; de là une diversité très grande d'aspect. En même temps,

1. Voici la synonymie la plus employée de ces trois formes : 1° *P. vivax* = P. malariæ tertianum, Hœmamæba malariæ, var. magna ou tertiana ; 2° *P. malariæ* = P. malariæ quartanum ; Hœm. malariæ, var. quartana ; 3° *P. immaculatum* = P. præcox, P. falciparum, Hœm. malariæ, var. parva.

le globule rouge parasité *s'hypertrophie*, pâlit et perd sa forme ronde pour acquérir une forme ovale ou un peu irrégulière. Dans les dix dernières heures de l'évolution, entre la 40[e] et la 48[e] heure, le schizonte qui représente un disque bleu, régulièrement circulaire ou irrégulier et qui remplit à peu près complètement le globule hypertrophié, commence la division de son noyau. Au lieu d'un grain de chromatine, on en compte 2, 3, 4, 8, 16, répartis irrégulièrement à l'intérieur du protoplasma; le pigment est amassé à la partie centrale; le globule paraît avoir disparu. L'ensemble du parasite représente, selon les images consacrées : une framboise, une mûre, une rosace. La « morula » ou encore le « sporocyte » est constitué. Le globule rouge éclate et le plasmode met en liberté 16 à 25 éléments jeunes ou *mérozoïtes*. Le cycle de P. vivax est terminé. Il peut recommencer par la pénétration de nouveaux mérozoïtes dans les hématies.

Une dernière particularité de P. vivax existe dans la *pigmentation du globule rouge parasité*. Par le Romanowsky, en effet, le globule renfermant un schizonte de P. vivax depuis 12 heures environ (schizonte en anneau) est rempli de fines granulations *roses* ou *rouges* en nombre assez considérable, mais nettement séparées et qui recouvrent le parasite lui-même. Cet état granuleux a été décrit par Ruge et Maurer presque en même temps, d'où le nom de « grains de Ruge ou de Maurer » sous lequel on les désigne. Ces grains sont caractéristiques de P. vivax. Ils doivent se différencier, d'après Ruge, des grains de Schüffner, qui seraient produits par l'hématoxyline et apparaîtraient comme des points *bleuâtres* ou *violacés* sur le fond du globule incolore. Nous devons ajouter cependant que la dénomination de « grains de Schüffner » a prévalu et demeure classique.

Le cycle de P. vivax à l'état de schizonte peut se résumer de la façon suivante *: Cycle total, 48 heures. Forme en anneau, 24 heures. Forme amibienne, mobile et pigmentée, 16 heures environ. Forme de division nucléaire, aboutissant au sporocyte, 8 heures environ.*

Les *gamètes* se reconnaissent difficilement sous leur forme jeune; ils montrent alors un protaplasma plus abondant, plus épais, plus coloré que celui du jeune schizonte; en outre, il est déjà pigmenté. Le noyau est souvent central. Ces mêmes caractères persistent au stade plasmodial, où le gamète a une forme plus régulière et une teinte bleue plus foncée que le schizonte au même stade.

Les gamètes adultes ont une dimension à peu près égale à celle du schizonte adulte: leur pigmentation, au lieu d'être, comme dans le schizonte, parfois réunie en amas plus ou moins compact en un point de l'élément, est éparpillée à leur surface; ils montrent, en outre, une entaille du protoplasma plus ou moins étendue et nette, occupée par le noyau; la chromatine nucléaire, condensée en un seul amas, a l'air d'être faite de l'union de grains ou du pelotonnement d'un fin filament. L'évolution des gamètes surtout connue pour le macrogamète est au moins deux fois plus longue que celle du schizonte.

Les caractères différentiels des macrogamètes ♀ et des microgamétocytes ♂ sont surtout constitués par la coloration toujours plus intense chez le premier que chez le second. Le macrogamète a donc une coloration plus

bleue, une petite entaille circulaire ou demi-circulaire à sa périphérie, des dimensions plus grandes (10 à 14 μ), une pigmentation plus fine, la chromatine est au protoplasma comme 1/8 ou 1/12. Le microgamétocyte a une coloration plus pâle (vert-gris ou presque incolore), une coupure plus grande, qui occupe parfois la moitié du parasite, des dimensions plus petites (8 à 9 μ), une pigmentation plus épaisse et plus diffuse, enfin la chromatine est au protoplasma comme 1/5 ou 1/4. En résumé, le macrogamète se reconnaît à la faible dimension du grain de chromatine au milieu du protoplasma étendu et bleu foncé; le microgamétocyte montre une chromatine nucléaire plus étendue au milieu d'un protoplasma gris rose ou gris vert.

Les caractères évolutifs *dans le sang vivant*, toute question de structure fine mise à part, sont la reproduction de ceux que nous avons décrits dans les préparations colorées. En outre, l'observation du P. vivax dans le sang frais et vivant, *hors de l'organisme*, en chambre humide, permet d'assister à l'acte de la fécondation du macrogamète, fait que l'étude du sang ne per-

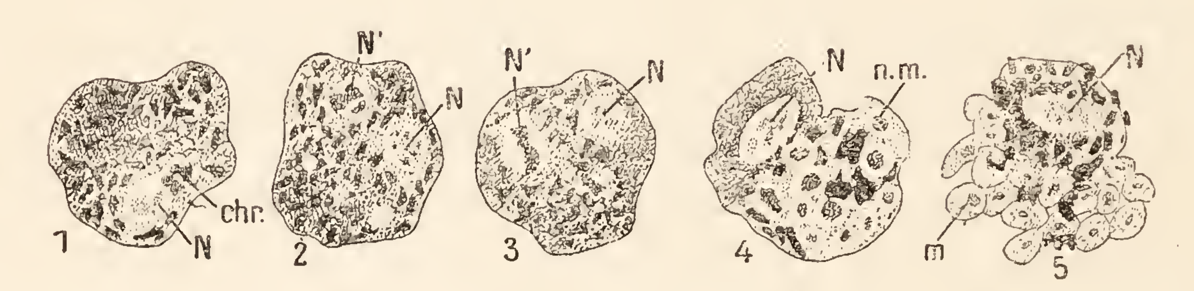


Fig. 7. — Schizogonie régressive d'un macrogamète de *Plasmodium vivax*, 48 heures avant une récidive (préparation colorée). N, partie achromatique du noyau: N' partie riche en chromatine qui se divisera (*n. m.*, 4) pour donner des mérozoïtes (m, 5). (D'après Schaudinn, in Brumpt.)

met pas de constater, puisque cette fécondation est toujours extérieure à l'organisme.

Au début de l'évolution des *schizontes* de P. vivax dans le protoplasma du globule rouge, on peut constater dans certains globules des petites figures, rondes ou ovales, de couleur gris doré, pâle, à contours confus, difficile à distinguer du protoplasma globulaire; leurs mouvements amœboïdes permettent cependant de les reconnaître comme des éléments vivants. Leur diamètre égale 1/5 de globule. Ces formes grandissent dans le globule hypertrophié et décoloré, se chargent de grains de pigment, qui sont souvent extrêmement mobiles dans le parasite.

Quand P. vivax est âgé de vingt-quatre heures, on peut parfois apercevoir à son intérieur une zone claire et brillante qu'on doit considérer comme la chromatine. Durant les douze heures suivantes, le parasite continue à croître, le pigment augmente sous forme d'une poussière très ténue, les mouvements diminuent. Sur la fin de l'évolution, vers la quarante-sixième ou quarante-huitième heure, le pigment se fixe et s'ordonne en une bande ou en un ou deux amas, des zones claires et brillantes, répondant à autant de grains chromatiniens que de jeunes parasites, s'avancent peu à peu dans l'intérieur du P. vivax jusqu'à ce qu'il en soit complètement rempli. Le sporocyte est ainsi constitué. En dernier lieu, le reste de l'enveloppe du globule éclate et les jeunes parasites (mérozoïtes) qui ressemblent alors à des globu-

tins sont prêts à recommencer le cycle, tandis que le pigment est phagocyté par les leucocytes.

Les *gamètes* se reconnaissent, à côté des schizontes ou mieux des sporocytes, à leur plus grande dimension qui dépasse celle du globule rouge, à leur apparence libre, à leur pigment réparti sans ordre et toujours mobile. Parmi ces formes on peut encore en reconnaître deux distinctes l'une de l'autre : l'une possède un protoplasma hyalin, un riche pigment brun doré, une dimension généralement peu supérieure à celle du globule rouge normal. L'autre a un protoplasma finement granuleux, un pigment brun noir en grains ou en fins bâtonnets. La première forme répond au *microgamétocyte* ♂, la seconde au *macrogamète* ♀. La démonstration en est faite par l'évolution ultérieure.

En effet, après dix ou vingt minutes d'observation, les gamètes à protoplasma hyalin sont pris de mouvements brusques, se jettent de part et d'autre, et émettent de leur intérieur quatre à huit filaments longs et minces, les « flagelles » ; ceux-ci sont d'une dimension égale à deux ou trois diamètres de globule rouge : ils battent avec violence autour d'eux, fouettent les flancs des hématies voisines, se séparent de leur sphère, parcourent avec des mouvements serpentins le champ du microscope et pénètrent enfin dans l'intérieur de la deuxième variété du gamète où ils disparaissent. La fécondation est ainsi accomplie. Quant à la proportion des microgamétocytes, par rapport aux macrogamètes, elle est des plus variables ; pour Ruge elle peut aller de 1/1 à 1/40 ; dans nos observations personnelles, la proportion des macrogamètes a toujours été très supérieure à celle des microgamétocytes.

2° **Parthénogenèse des macrogamètes de P. vivax.** — Quand un macrogamète revient par parthogenèse à la formation de schizontes, les éléments qui le constituent, protoplasma et chromatine nucléaire, se scindent par la moitié. De ces deux moitiés, l'une conserve en grandissant la morphologie primitive, c'est-à-dire celle du macrogamète (basophilie très accentuée du cytoplasma, noyau étendu et finement réticulé, pigmentation forte) ; l'autre moitié prend au contraire, en s'accroissant, l'aspect du schizonte, demi-mûr, mûr, puis du stade de morula avec production de mérozoïtes. Ces faits, établis d'abord par Schaudinn, sont d'observation assez facile dans le sang des paludéens très riche en P. tertianum. Mais il convient de ne pas confondre un gamète revenant par parthénogenèse à l'état de schizonte et un gamète occupant avec un schizonte l'intérieur d'une même hématie.

B) **Plasmodium malariæ ou quartanum.** — Dans les préparations *colorées*, les *schizontes* de P. malariæ montrent dans les premières heures de leur évolution des caractères peu différents de ceux du P. vivax. C'est la même forme d'anneau, avec son grain de chromatine, sa zone achromatique et le croissant protoplasmique : l'ensemble a des dimensions du tiers ou de la moitié de l'hématie parasitée. Cet état persiste pendant le tiers de l'évolution totale, c'est-à-dire vingt-quatre heures. A partir du deuxième jour, le schizonte, par une sorte d'étirement du protoplasma de l'anneau primitif, prend l'aspect d'un ruban allongé et étroit, d'un point d'exclamation, bleu,

H. Vincent et J. Rieux.

assez fortement pigmenté, étendu dans l'intérieur du globule rouge qu'il traverse parfois totalement. Le globule n'est *ni hypertrophié ni décoloré*. L'hématie parasitée est entourée d'une couronne d'autres hématies saines accolées à elles (Gros). Pendant tout ce deuxième jour, le ruban de schizonte s'agrandit, prend une dimension deux à trois fois plus considérable et augmente sa pigmentation, qui se présente sous forme de bâtonnets fins, plutôt que de grains. Enfin dans les dernières vingt-quatre heures du cycle total, le schizonte de P. malariæ, qui a pris une forme irrégulièrement arrondie, commence la division de sa chromatine. Au lieu d'un grain chromatique, le protoplasma pigmenté en renferme 2, 4, 8, rarement davantage, répartis au milieu ou placés régulièrement en bordure. Le pigment se rassemble au centre de la figure, qui donne alors parfois une image de marguerite. Pendant toute cette évolution, qui garde une régularité généralement plus grande que le cycle de P. vivax, le schizonte de P. malariæ ne prend jamais de dimension supérieure à celle d'une hématie normale. Celle-ci, parasitée, ne modifie jamais enfin sa dimension et sa couleur normales. On n'y observe pas de granulations. Le sporocyte de P. malariæ, arrivé à la fin du cycle de soixante-douze heures, met en liberté ses spores ou mérozoïtes, qui sont généralement au nombre de 8. Le cycle précédent est prêt à recommencer. Nous pourrons le résumer de la façon suivante : *Cycle total, 72 heures. Forme en anneau, 24 heures, — Forme en ruban, 24 heures. Forme de division nucléaire aboutissant au sporocyte, 24 heures.*

L'évolution et la morphologie des *gamètes* sont moins connues que celles des gamètes de P. vivax. On ne les différencie bien qu'à l'état adulte où elles présentent les caractères que nous avons décrits pour les gamètes de P. vivax : coloration plus intense du protoplasma et absence de division de la chromatine. La différence réside, tant que le gamète est intraglobulaire, en ce que le gamète de P. malariæ est plus petit que celui de P. vivax. Cette différenciation n'est plus possible à partir du moment où les gamètes sont libres, car il y a des gamètes de P. malariæ relativement grands et des gamètes de P. vivax relativement petits (Ruge).

Quant à la différenciation entre macrogamètes et microgamétocytes de P. malariæ, elle a été faite par Levi Della Vida : le protoplasma des macrogamètes est plus dense et plus colorable ; celui du microgamétocyte est plus pâle, plus pigmenté et moins coloré.

L'évolution dans le *sang vivant* réalise un tableau en tout point comparable à celui décrit pour P. vivax. Seule la durée est de 72 heures au lieu de 48 heures. En outre, le P. malariæ tranche davantage sur le protoplasma globulaire que le P. vivax ; son pigment est plus abondant, ses mouvements amœboïdes sont plus faibles, ses grains de pigment sont plus gros, plus bruns, et sa division comporte 8 ou 14, au plus, mérozoïtes. On n'observe pas de décoloration ni d'hypertrophie globulaire. Quant à l'acte de fécondation, il est identique à celui de P. vivax (Ruge).

C) **Plasmodium immaculatum** ou **præcox**. — La durée totale de l'évolution *sin schizontes* n'est pas aussi exactement connue que celle de

P. vivax ou de P. quartanum. Il est admis que cette évolution varie de 2 à 8 jours. La forme la plus jeune du schizonte de P. immaculatum se présente sous la forme d'un petit anneau de la dimension de 1/6 de globule rouge de couleur bleu sombre presque noir et dont le cercle a la finesse d'un cheveu et semble tracé à la plume : cet anneau porte à sa périphérie un ou deux petits grains de pigment très fins, brun foncé. La zone achromatique est très développée. Enfin, le schizonte est à ce stade presque toujours placé à la bordure du globule et parfois même seulement accolé à lui (phase ou état paraglobulaire). Dans un stade ultérieur, ces petits anneaux, déjà plus nombreux dans le sang périphérique, ont augmenté du double. Le schizonte représente toujours un anneau, mais à protoplasma plus épais. Sa forme est parfois incomplète et réalise celle d'un fer à cheval. C'est le *moyen anneau* de P. immaculatum. Enfin, dans un stade plus avancé encore, l'anneau précédent augmente sa dimension qui devient égale à 1/5 de globule rouge : son protoplasma dessine un croissant bleu assez épais ; l'ensemble est en tout comparable à l'anneau de P. vivax dans les 24 premières heures de son évolution : c'est le *grand anneau* de P. immaculatum. Le globule parasité n'est ni hypertrophié, ni décoloré ; il est plutôt ratatiné. Le schizonte disparaît du sang périphérique et achève son évolution dans les capillaires des viscères, tels que la rate, ou de la moelle osseuse. On sait cependant qu'à la fin de cette évolution, le sporocyte de P. immaculatum apparaît sous forme d'éléments bleus de petite taille, à contours irréguliers, à pigment central et renfermant de 10 à 25 grains de chromatine. Par le nombre de ceux-ci, il rappelle le sporocyte de P. vivax, mais sa taille est trois fois plus petite. Par sa taille, il rappelle le sporocyte de P. malariæ, mais ses grains de division sont beaucoup plus nombreux. La mise en liberté des mérozoïtes se fait également dans les viscères centraux, ainsi que le début de l'évolution des nouveaux schizontes. Certains auteurs admettent enfin que le schizonte du P. præcox se *divise directement par bipartition*, sans atteindre nécessairement le stade de rosace.

L'observation des faits précédents est surtout facile quand on a affaire à des cas de première invasion ; après les rechutes la confusion devient possible et toutes les formes d'anneaux peuvent s'observer en même temps.

Maurer a décrit en 1902 des grains inclus dans le protoplasma des hématies parasitées par le P. immaculatum : ce sont, contrairement à ceux de la tierce bénigne, des grains assez volumineux, peu nombreux, irréguliers et de dimension inégale, désignés sous le nom de « grains » ou « taches de Maurer ».

Contrairement aux schizontes, les *gamètes* de P. immaculatum sont très connus, parce qu'ils se trouvent fréquemment dans le sang périphérique et que leur forme est assez caractéristique pour avoir toujours attiré l'attention. Les gamètes de P. immaculatum ne sont autres en effet que les « *corps en croissant* » ou « *corps falciformes* », si souvent observés par ceux qui ont eu l'occasion de rechercher l'hématozoaire du paludisme. Leur forme commune est celle d'un « croissant », d'une « demi-lune », d'une « saucisse », d'un « fuseau », enfin d'une masse sphérique. Ces formes ne sont du reste pas dues au hasard de la fixation, elles représentent, d'après Ruge tout au moins, une véritable évolution. La forme initiale est d'abord celle d'un

anneau pigmenté endoglobulaire, analogue à celui de P. vivax, puis celle de la demi-lune ou du croissant à extrémités arrondies. La longueur est d'une fois et demie, la largeur la moitié de celle du globule rouge. Les extrémités se colorent en bleu pâle ou bleu gris par le Giemsa. Le centre présente un amas de pigment ordonné en couronne autour de grains de chromatine. Au début de son évolution, le gamète de P. immaculatum est inclus au milieu du globule : celui-ci s'étend en longueur pour s'adapter en quelque sorte à la forme en croissant du gamète lui-même, si bien que le globule dessine une légère courbe, placée dans la concavité du croissant. Sous cet aspect, le microgamétocyte se reconnaît à la laxité de son réseau de chromatine et le macrogamète à sa densité. A un stade plus avancé, on observe la forme en fuseau et enfin la forme sphérique. Celle-ci représente l'état adulte du gamète et répond à la même forme des gamètes de P. vivax et de P. malariæ ; c'est encore une surface irrégulièrement arrondie, fortement colorée et pigmentée avec une masse chromatinienne plus ou moins nette : l'ensemble est de dimension inférieure aux gamètes de P. vivax et de P. malariæ.

L'observation du *schizonte* de P. præcox dans le *sang frais et vivant* est assez difficile. Cela tient à la rareté du parasite jeune, à la difficulté de le déceler dans le protoplasma de l'hématie, à l'absence de pigment : aussi échappent-ils généralement à un œil non exercé. Au début de leur évolution ils apparaissent comme de petits anneaux, mesurant 1/6 à 1/4 du diamètre d'un globule, ou des masses sans caractère précis. Il n'existe, en effet, pas de pigment. Seuls, les mouvements amœboïdes permettent leur connaissance. Plus tard le pigment apparaît et permet de les déceler plus facilement. L'évolution ultérieure, jusqu'à la mise en liberté des mérozoïtes, est la même que pour P. vivax. Le sporocyte émet 8 à 25 mérozoïtes : il est toutefois toujours plus petit que celui de P. vivax.

Quant aux *gamètes*, leur différenciation d'avec les gamètes de P. vivax ou malariæ est facile. Elle a été établie en particulier par Ziemann. Elle est du reste facilitée par l'aspect réniforme ou fusiforme de l'élément. On reconnaît, en outre, à sa face concave, la ligne courbe du contour de l'hématie décolorée. On peut différencier enfin le microgamétocyte du macrogamète. Le premier a un aspect hyalin, le second est granuleux.

Tels sont, dans leur analyse, les caractères morphologiques des trois types classiques de Plasmodium. Certains les considèrent comme des *espèces* du genre P., aussi séparées les unes des autres que le sont les espèces animales et végétales. D'autres les tiennent pour des races, ou plus simplement des *variétés* d'une même espèce P., susceptibles, à ce titre de passage, de croisement et de transformation réciproques. Cette thèse uniciste est défendue par le professeur Laveran, pour qui les différents aspects sous lesquels apparaît P. ne suffisent pas pour établir une démarcation absolue, « spécifique », entre eux.

FORMES CLINIQUES DU PALUDISME

I. ***Généralités.*** — Le premier principe à établir avant tout exposé concernant l'étude clinique du paludisme, *c'est la relation étroite et nécessaire de la clinique avec l'hématozoaire de Laveran*. On trouve, en effet, généralement, l'hématozoaire dans le sang, quand on a affaire au paludisme non traité. Des cas se présentent où le Plasmodium est peu abondant : on le trouve pour peu qu'on examine avec attention la plus grande surface possible de la préparation. Parfois enfin on ne parvient pas à le découvrir. Dans ce cas, si la présomption clinique est nettement en faveur du paludisme (qui est alors généralement bénin), il suffit qu'on attende, sans donner de quinine, que des rechutes se produisent : l'hématozoaire, devenu plus abondant, apparaîtra sur la lame.

Dans ce principe général, nous n'envisageons que le Plasmodium sans *distinction d'espèce* : vivax, quartanum, præcox. Avec un peu d'étude, le diagnostic de l'espèce de Plasmodium en cause devient facile. Cela n'est pas sans importance, comme nous le verrons, pour le pronostic et la thérapeutique de l'infection palustre. Le clinicien devra donc s'y employer.

Enfin, pour chacune des espèces de Plasmodium, il faut distinguer les formes asexuées des formes sexuées. La différenciation est des plus faciles pour P. præcox, à cause de la forme en croissant des gamètes. Elle n'est pas difficile pour les autres Plasmodium, en particulier pour P. tertianum. Le diagnostic différentiel en est important. L'étude de la pyrexie palustre, que nous allons exposer, le fera bien comprendre.

1° **Données cliniques générales.** — La caractéristique clinique qui domine dans l'infection de l'organisme par l'hématozoaire de Laveran, c'est avant tout l'*accès intermittent fébrile*. La période fébrile, ou accès proprement dit, est caractérisée par l'élévation plus ou moins brusque et plus ou moins élevée de la température du corps, en même temps qu'apparaissent et se succèdent les symptômes de *frisson*, de *chaleur* et de *sueurs*. Quand l'accès est net, les phénomènes se passent de la manière suivante.

Après quelques prodromes, consistant dans les heures qui précèdent en sensation de lassitude, de courbature, de céphalée, et aussi dans une hypotension artérielle, surtout dans la maxima (Abrami et Senevet), mais souvent aussi sans prodrome appréciable (par exemple quand l'accès succède à une fatigue ou à un refroidissement), le paludéen est pris d'un frisson. Ce frisson est d'intensité variable. Il est parfois si léger que les malades ne l'accusent pas; mais il est plus souvent très intense et alors très pénible et très impressionnant. « Le malade éprouve une sensation intense de froid; pour se réchauffer, il se ramasse sur lui-même, il s'enfonce sous ses draps et surcharge son lit de couvertures et de vêtements; les dents claquent, le corps tout entier est secoué par le frisson, les secousses communiquées au lit sont si fortes que le bruit qui en résulte s'entend d'un bout à l'autre d'une grande salle d'hôpital. La face et les extrémités sont pâles ou cyanosées; la peau présente, à un degré plus ou moins prononcé, le phénomène

connu sous le nom de *chair de poule* (1) ». A cette période, la céphalée est vive. Il existe très souvent des vomissements alimentaires ou bilieux, enfin un point de côté splénique : le pouls est rapide et filiforme. Au bout d'une heure ou deux, souvent moins, ce frisson fait suite à une sensation de chaleur qui oblige le malade à se découvrir; la céphalée est toujours vive, mais les vomissements sont moins fréquents. Le facies se colore. Le pouls est plus fort, le malaise moins grand. Enfin, après quelques heures, la crise de l'accès s'établit. « La chaleur devient moins âcre, on dirait que la peau se dilate et s'épanouit. » [Maillot (2)] La transpiration commence, apportant avec elle une sédation aux phénomènes précédents et une sensa-

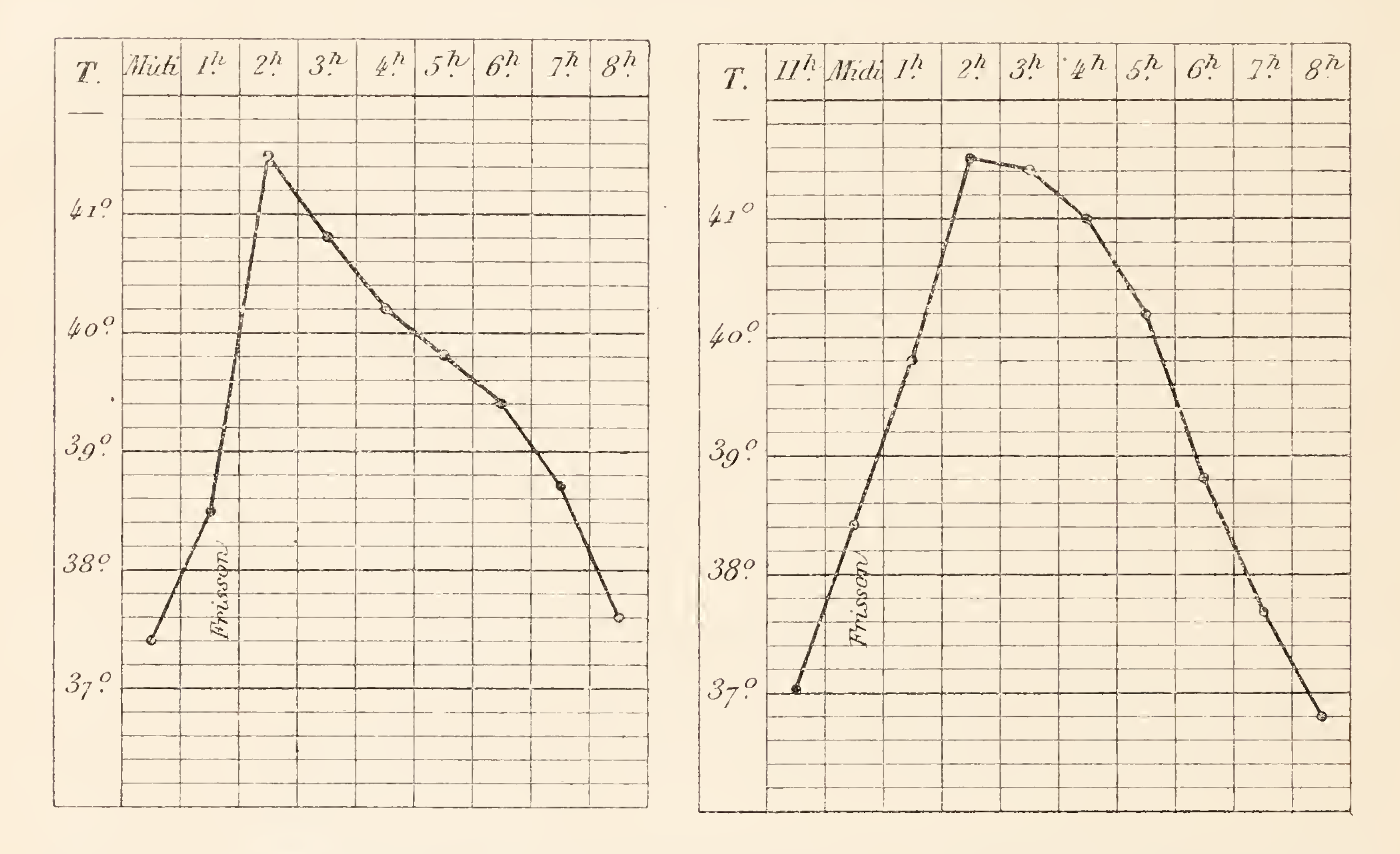


Fig. 8 et 9. — *Marche habituelle de la température horaire dans l'accès fébrile palustre.* (D'après A. Laveran.)

tion de mieux-être. Elle est très souvent très abondante et profuse : d'autres fois, elle se borne à un peu de moiteur de la face et des extrémités.

La courbe thermométrique qui accompagne ces symptômes est bien connue depuis l'origine même de la thermométrie médicale. Gavarret, dès 1839, en a donné une première description. La température centrale, fournie par la thermométrie rectale, ou même buccale, accuse une ascension rapide dès l'apparition du frisson initial, parfois même avant lui. En 1 ou 2 heures, l'acmé de la fièvre est atteint : il se chiffre alors par un degré variable, mais qui est communément de 40-41° : le chiffre maximum de température rectale que nous avons observé a été de 41°,5 dans un accès de tierce : on doit tenir pour très exceptionnelles les températures supérieures à 42° fournies par quelques auteurs. Une fois l'acmé atteint, la température décroît progressi-

1. Laveran. *Traité du paludisme*, 1907.
2. Maillot. *Traité des fièvres intermittentes*, 1836, p. 3.

vement; la durée de la chute fébrile est toujours plus longue que celle de l'ascension thermique; elle peut varier de 4 à 12 heures. L'accès terminé, la période d'apyrexie survient. La différence de température entre l'acmé fébrile et l'apyrexie peut atteindre 3°, 4° et même plus. Cette phase apyrétique varie dans la durée selon les formes cliniques du paludisme, et nous en reparlerons. Pendant toute sa durée, la température centrale est normale ou assez souvent un peu inférieure à la normale. Le malade n'éprouve guère que de la faiblesse.

En dehors de l'accès fébrile proprement dit, le paludisme détermine encore sur l'organisme un certain nombre de phénomènes cliniques qui sont la conséquence plus ou moins immédiate de l'accès.

C'est, en premier lieu, l'*anémie*, due à la destruction d'un nombre plus ou moins considérable d'hématies. Cliniquement, elle se traduit par la pâleur de la peau et des muqueuses et parfois par la présence de souffles anorganiques dans la région du cœur et des vaisseaux du cou.

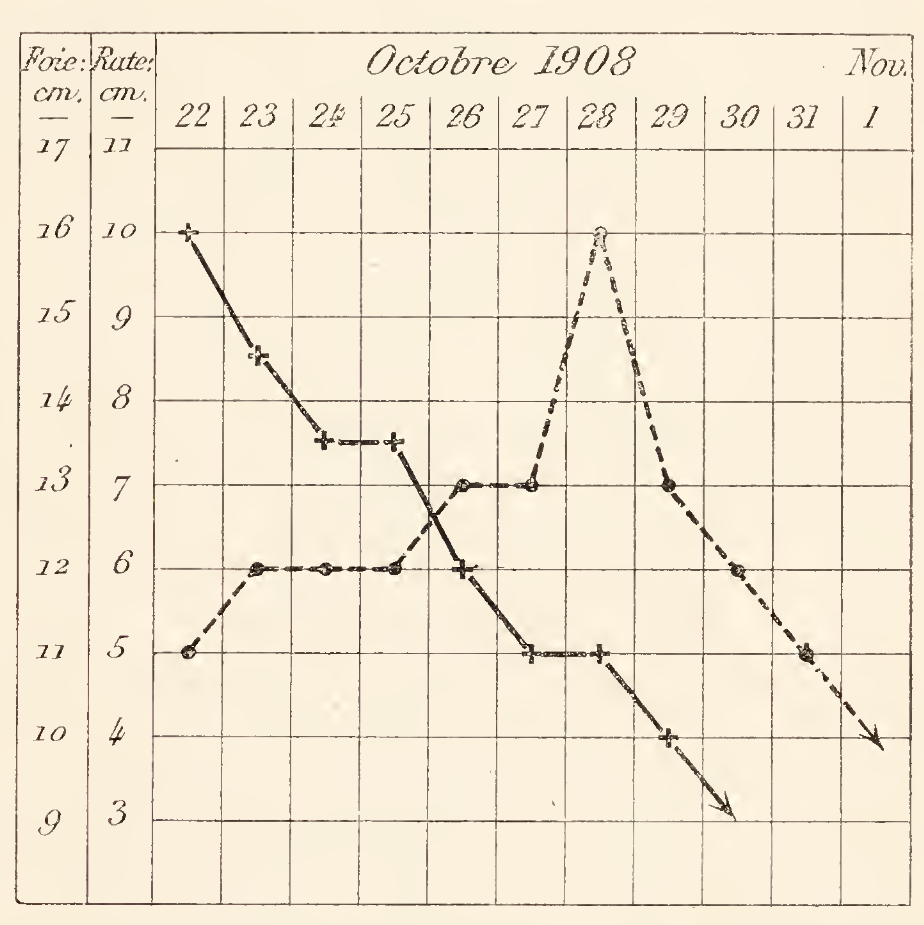


Fig. 10. — *Évolution du syndrome splénohépatique du paludisme aigu* (d'après Chauffard). — Le trait plein indique la régression progressive du volume de la rate; le trait pointillé indique l'évolution de la dimension du foie.

L'*hypertrophie de la rate* est un phénomène également constant. Elle varie selon la variété du paludisme en cours, selon son ancienneté, selon le nombre et la gravité des accès aigus. Comme l'anémie, elle est le résultat naturel de la destruction globulaire, dont le stade ultérieur se passe dans le parenchyme splénique. Le malade en a conscience par la sensation douloureuse de l'hypocondre gauche, le *point splénique*, qui accompagne la plupart des accès intermittents et qui est dû à la turgescence et à la distension de la rate. Le point splénique est plus manifeste après un certain nombre de rechutes qu'au début de l'infection palustre : ce qui s'explique par ce que la rate est déjà plus ou moins scléreuse, sa capsule plus ou moins épaissie et plus ou moins adhérente à la paroi abdominale et que sa distension, gênée par cette sclérose et ces adhérences, détermine une douleur plus vive. Il est fréquent, après plusieurs accès, de sentir le bord inférieur de la rate, affleurer ou dépasser le rebord des fausses côtes gauches; ce bord est épaissi, dur et douloureux à la pression. La régression de l'organe se fait rapidement avec la disparition de la fièvre et la quinisation.

La glande hépatique est intimement liée au processus splénique. Chauf-

fard [1] a décrit, il y a quelques années, ce « syndrome spléno-hépatique » du paludisme aigu. C'est d'abord la splénomégalie qui se manifeste. Puis la quinine intervenant, la rate reprend sa dimension normale. A ce moment, « le foie, *parenchyme afférent de la rate*, devra recevoir, emmagasiner, élaborer la majeure partie des déchets d'origine splénique ». Son activité se traduit par de la congestion avec augmentation de volume, de la pleiochromie et de la polycholie intestinale, car le sérum est légèrement cholémique, les fèces contiennent de la stercobiline, les urines de l'urobiline et son chromogène. « Les volumes de la rate et du foie varient en sens inverse, le foie subissant une hypertrophie temporaire au moment où décroît la splénomégalie. » Puis le foie récupère son volume primitif.

Les fonctions digestives ne sont troublées que pendant la période aiguë des accès. L'anorexie est alors complète. Nous avons signalé les vomissements alimentaires et bilieux, parfois très fréquents et très abondants. Il existe parfois de la diarrhée. Mais tout se borne à des troubles fonctionnels, qui disparaissent avec l'accès et ne laissent après eux aucune lésion du tube digestif.

Il en est de même du côté du rein. La sécrétion urinaire est troublée pendant l'accès fébrile. Ce trouble se produit surtout par de l'oligurie, par l'augmentation dans l'élimination de l'urée et des sels, à l'exception des phosphates, par de l'hyperchlorurie, parfois par de l'albuminurie, presque toujours par de l'urobilinurie. A la suite des accès, pendant l'apyrexie, il existe une crise urinaire qui se manifeste par la persistance de l'hyperchlorurie, parfois par une légère glycosurie, par de l'azoturie, l'hypertoxicité des urines (Roque et Lemoine), enfin par de la polyurie (Mossé). Celle-ci commence 5 à 8 jours après la cessation des accès et atteint son maximum 8 à 9 jours après elle ; elle peut atteindre parfois plusieurs litres d'urine par 24 heures (Mossé).

Il reste enfin à signaler, parmi les principales manifestations cliniques du paludisme aigu, l'*urticaire*, l'*épistaxis* ; enfin quelquefois, du côté du système nerveux, de l'agitation ou du subdélire ; après l'accès, on observe parfois de l'herpès labial. La plupart des autres manifestations cliniques peuvent être considérées comme des complications du paludisme. Nous les étudierons à propos de celles-ci.

L'accès paludéen, tel qu'on vient de l'exposer, ne représente pas la forme exclusive et absolue sous laquelle se manifeste l'infection malarique. Nous aurons l'occasion d'y revenir, en particulier, à propos du paludisme dit tropical. *Mais il convient de faire ressortir, dès maintenant, que l'inoculation initiale du Plasmodium ne revêt pas nécessairement le type d'accès intermittent.* L'infection se traduit alors plus souvent sous l'aspect d'une fièvre subcontinue ou rémittente, d'une courbature fébrile, d'un embarras gastrique fébrile, tous accompagnés des signes fondamentaux décrits : début brusque, anémie, splénomégalie, phénomènes gastriques et biliaires, troubles nerveux, etc.

Les auteurs, qui viennent d'observer le paludisme à l'armée d'Orient

1. CHAUFFARD, Le syndrome spléno-hépatique du paludisme aigu. *Semaine médicale*, 1908, p. 25.

(1915-1917) [1], ont, à juste raison, attiré l'attention du monde scientifique sur cette première période du paludisme, qu'ils ont dénommée « paludisme primaire » ou de « première invasion », par opposition au « paludisme secondaire » ou de « rechute », qui survient plus tard quand la fièvre est « disciplinée » et que l'accès intermittent devient la modalité prédominante.

La description qui précède, donnée comme formule clinique générale de l'accès palustre, présente quelques variations selon l'*âge*, le *sexe*, le *climat*.

Chez l'enfant en bas âge, l'accès fébrile peut être rapide et latent au point que, pour un esprit non prévenu, il peut passer inaperçu. En voici, d'après J. Simon [2], un tableau en raccourci : « Le stade de froid est subit, mais ne dure que quelques secondes: les doigts sont glacés, donnent la sensation du froid marmoréen, et la physionomie devient pâle et comme rétractée. A ce stade rapide succède la chaleur qui dure 2 à 3 heures, puis fait place à un stade de sueur peu important, caractérisé par la moiteur des extrémités et une sueur légère localisée à la tête et au cou. » L'hypertrophie de la rate est toujours considérable, l'anémie marquée, la cachexie rapide.

Plus l'enfant avance en âge, plus l'accès fébrile devient caractérisé: à partir de 6 à 7 ans sa symptomatologie est identique à celle de l'adulte.

Il n'y a d'intéressant, en ce qui concerne les *sexes*, que la question de la grossesse chez la femme atteinte de malaria. Quand les premiers accès palustres se manifestent au cours d'une grossesse plus ou moins avancée, l'avortement ou l'accouchement prématuré sont fréquents. Le fait peut se produire dès le premier accès et en plein paroxysme fébrile; il ne laisse pas que d'être assez impressionnant à cause de la faiblesse et de la rapidité du pouls, de la sensation d'angoisse où se trouve la parturiente.

Le fœtus, quand il est viable, meurt généralement aussitôt après la naissance: mais c'est la seule complication qui soit à noter, car les conséquences de l'accouchement lui-même, comme de l'avortement, ne sont pas différentes de ce qu'on observe habituellement. L'accouchement prématuré, et surtout l'avortement, sont également communs dans le paludisme chronique avec cachexie. Quand la grossesse est menée à terme, l'enfant naît le plus souvent chétif et sa viabilité est, du fait même, fortement compromise.

La mère atteinte de paludisme le transmet-elle à l'enfant? Le paludisme peut-il être congénital? Les réponses à ces questions ne manquent pas, mais la plupart d'entre elles ont été faites avant la découverte de l'hématozoaire et ne sauraient entraîner la conviction. Depuis cette découverte, les opinions sont partagées. Les uns nient la possibilité de cette transmission transplacentaire (Bignami 1890, Caccini 1896, S. Sereni 1903). D'autres l'acceptent comme démontrée (Bein 1892, Bouzian 1892, J. Simon 1895). Brumpt [3], en France, est également partisan de cette transmission. Il a

1. Armand Delille, G. Paisseau, Abrami et H. Lemaire. Le Paludisme macédonien. Masson et Cie, *Coll. Horizon*, 1917. — P. Abrami. Le Paludisme primaire et son traitement. *Pr. méd.* 22 mars 1917. — Armand Delille. Paludisme primaire. *Journal méd. français*, n° 1, Décembre 1917. — Niclot, J. Baur, Monier-Vinard, Béguet. Le Paludisme en Macédoine, 1915-1916-1917, 1 vol. 155 pages, 1918.

2. J. Simon. *Journal des praticiens*, 1895, p. 337 et 355.

3. Brumpt. *Précis de parasitologie*, Paris, 1913, p. 72.

signalé, avec L. Tissier (1915), un cas où la mère a transmis à son enfant le P. vivax. Dumollard et Viallet ont observé un cas de transmission de P. præcox. Enfin Lemaire, Dumollard et Laffont un cas de transmission de P. malariæ. En principe, il semble que cette transmission soit assez rare. Le plasmodium de la malaria ne saurait être comparé aux bactéries ni aux spirilles qui circulent librement dans le plasma sanguin, alors qu'il habite le cytoplasma de l'hématie. Son passage à travers le placenta ne pourrait avoir lieu qu'à l'état de mérozoïte. Ou bien, comme le fait remarquer Brumpt, la contamination ne peut-elle se faire « lors de la délivrance, quand le placenta se détache et, par l'effet de sa dilacération, peut mettre en contact le sang des sinus et des vaisseaux villeux »?

Quant aux *influences climatiques*, la chaleur atmosphérique élevée, telle qu'on l'observe au cours des étés des zones prétropicales, mérite une mention comme cause modifiante des accès palustres. Elle a pour principale action de diminuer la résistance organique et de favoriser la transformation des accès intermittents en accès subintrants ou pseudo-continus. Quand elle se manifeste brusquement, produisant le coup de chaleur, elle favorise l'accès pernicieux. Enfin le froid possède également une action favorisante, en particulier sur la production des rechutes.

2° **Relation générale avec le Plasmodium.** — L'évolution du Plasmodium, dans ses rapports avec la Clinique, est bien établie aujourd'hui : *la pyrexie palustre est fonction de l'éclosion des mérozoïtes et, par suite de leur pénétration dans les hématies neuves, de la formation des schizontes jeunes.*

L'examen du sang, au moment du frisson, montre, en effet, la fin d'un cycle schizogonique et le début d'un cycle nouveau. L'observation en est particulièrement facile quand le cycle entier se passe dans le sang périphérique : c'est le cas pour P. tertianum. On trouve alors des formes en rosaces exprimant la fin du cycle précédent et des schizontes jeunes exprimant le début du cycle nouveau : on peut même, sur certaines lames, constater la déhiscence du sporocyte et la mise en liberté des mérozoïtes. Cette perturbation apportée dans l'organisme par le renouvellement du cycle est le point de départ de l'accès fébrile. Le frisson est la conséquence de la dissémination des mérozoïtes dans le plasma sanguin. Sa pathogénie est donc identique à celle des accès pyohémiques, uro-septiques, bilio-septiques, etc. : son intensité et sa brusquerie sont commandées par l'éclosion plus ou moins massive des mérozoïtes.

P. Abrami et G. Senevet ont [1] assimilé l'accès palustre à une « crise hémoclasique », dans lequel les albumines hétérogènes sont justement représentées par les mérozoïtes nouvellement éclos, « corps certainement colloïdaux ». Ainsi s'expliqueraient, en dehors de l'hypotension artérielle et des modifications sanguines sur lesquelles nous reviendrons, les vomissements, la diarrhée, la céphalée, l'urticaire, l'algidité, enfin.

La défervescence commence quand les nouveaux schizontes sont tous constitués. La période d'apyrexie dure autant que le nouveau cycle schizogo-

1. P. Abrami et G. Senevet. Pathogénie de l'accès palustre. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 12 juin 1919, n° 19, p. 550 et 557.)

nique. On comprend *a priori*, que si celui-ci est « coupé » par la quinine, l'apyrexie pourra être obtenue.

Le cycle fébrile du paludisme est donc fonction de l'évolution des schizontes, c'est-à-dire de la schizogonie. C'est cette évolution qui lui imprime sa forme et sa modalité clinique. Si la schizogonie est régulière — et tel est le cas pour P. tertianum et P. quartanum — le cycle fébrile sera lui-même régulier : un accès toutes les 48 heures avec P. tertianum (accès tierce); un accès toutes les 72 heures avec P. quartanum (accès quarte). Si, au contraire, la schizogonie est irrégulière et si les mérozoïtes, au lieu d'éclore à peu près tous ensemble, éclosent successivement, sans interruption, ou par bouffées irrégulières, le cycle fébrile deviendra lui-même irrégulier : rémittent, continu, irrégulier ou subintrant. Nous verrons que ces faits appartiennent, pour ainsi dire, en propre à P. immaculatum.

Quel est le rôle des *gamètes*? Quel que soit leur sexe et à quelque espèce de plasmodium qu'ils appartiennent, les gamètes ne jouent aucun rôle dans les phénomènes pyrétiques proprement dits. Il est facile de s'en rendre compte en examinant le sang de cachectiques palustres en apyrexie : le sang abonde en gamètes en croissant de P. præcox. Il en est de même dans le paludisme à P. vivax et à P. malariæ, quand la quinine a déterminé l'apyrexie; on trouve encore dans le sang des malades, pendant plusieurs jours, et même pendant des semaines, des gamètes, des macrogamètes surtout, des P. correspondants. Ainsi s'exprime hématologiquement le Paludisme « latent » et « larvé ».

Le rôle des gamètes, nous l'avons déjà exprimé, est, comme celui de tous les éléments sexués, d'assurer la perpétuité de l'espèce. Hors de l'organisme, le parasite se reproduit par sporogonie. Dans l'organisme, les gamètes se réfugient dans les organes profonds, la rate en particulier; après une période plus ou moins longue de vie latente, les macrogamètes plus vivaces que les microgamétocytes, reviennent, par la schizogonie régressive, à l'état de schizonte. Dans cet état ils sont dès lors susceptibles de produire les *rechutes* d'accès fébrile.

Cette schizogonie régressive (ou schizontogonie) des gamètes est favorisée en particulier par la suppression de la quinine et aussi par un certain nombre de causes secondes parmi lesquelles on a signalé justement :

Le surmenage et le coup de chaleur des troupes faisant campagne dans les pays chauds;

Les blessures de guerre et les interventions chirurgicales, avec la chloroformisation, dont des observations probantes ont été faites à l'armée d'Orient (1915-1917);

La vaccination antitypho-paratyphoïde, qui dans la même armée a également attiré l'attention du service médical.

5° **Incubation du paludisme.** — Les observations bien précises donnent comme limite habituelle de l'incubation celle de 10 à 15 jours, plus exactement même de 12 à 14 jours. Elle est la même pour toutes les espèces de Plasmodium. Cette limite est du reste confirmée expérimentalement; les individus piqués volontairement par des moustiques infectés ont vu survenir le premier accès de 13 à 15 jours après l'inoculation. Dans les injections

sous-cutanées ou intraveineuses de sang paludéen, l'inoculation peut être plus courte que dans les conditions normales, c'est-à-dire après la piqûre du moustique.

Mais il convient de faire ressortir que l'inoculation initiale du Plasmodium n'est pas nécessairement suivie, deux semaines après, d'une manifestation fébrile. La période de latence ou d'incubation peut être plus longue. Le fait s'observe surtout chez les impaludés qui ont pris de la quinine préventive ; ils n'en sont pas moins parfois porteurs d'hématozoaires et surtout de gamètes.

Cette incubation anormale explique les faits, signalés par divers auteurs, de paludisme se manifestant pour la première fois après le départ d'une région palustre, où les malades avaient toujours joui d'une bonne santé. La suppression de la quinine, la fatigue du voyage, d'autres causes secondes, permettent la transformation en vie active des gamètes de Plasmodiums, et, par suite, l'objectivité d'un paludisme ignoré jusqu'alors.

4° **Pathogénie des accidents du paludisme.** — Vivant dans l'intérieur et aux dépens des hématies, le Plasmodium est au premier chef un facteur de déglobulisation et par conséquent d'anémie. La conséquence naturelle de la déglobulisation est la réalisation du syndrome spléno-hépatique que nous avons résumé. Que l'infection palustre soit bénigne, brève, sans récidive et rapidement jugulée par la quinisation, la réparation de l'organisme se fait aussitôt, l'anémie est combattue par les organes sanguiformateurs et la rate revient à son volume normal. Il n'en est plus de même, quand l'infection est grave ou prolongée et mal traitée. Par quel processus le paludisme produit-il dans l'organisme les lésions profondes, qui font soit le paludisme pernicieux, soit le paludisme cachectique?

On a invoqué tout d'abord une *action mécanique* d'encombrement des capillaires par les globules parasités et rendus de ce fait moins élastiques; cette action, jointe à une altération de l'endothélium, favoriserait entre autres les hémorrhagies punctiformes qu'on a pu constater dans les centres nerveux de paludéens. Marchiafava et Bignami ont défendu cette thèse. Dans le cas d'accès pernicieux, où les hématies des capillaires et surtout de ceux des organes profonds sont parasitées dans une proportion énorme, les conditions de circulation du sang ne sont plus celles de l'état normal et l'on doit admettre que la coagulation, la concentration moléculaire, la viscosité enfin, soient assez troublées pour déterminer des accidents, où l'infection seule n'intervient pas.

Le Plasmodium peut-il joindre à son action de présence et de développement dans le sang la *sécrétion d'une toxine*? Les arguments en faveur de cette toxine ne manquent pas. C'est d'abord la fièvre de l'accès et les symptômes qui l'accompagnent : céphalée, vomissements. On a signalé aussi l'atteinte des cellules nerveuses (Marchiafava et Tchernickow) que seule une toxine diffuse peut pénétrer. Mais si l'existence d'une toxémie d'origine parasitaire est possible, sa démonstration manque encore.

Quand on voit la tolérance que présentent certains paludéens dont le sang est infesté d'hématozoaires, l'absence fréquente d'albumine au cours du paludisme aigu, on ne peut s'empêcher de penser que si le parasite de

Laveran est un grand destructeur de globules sanguins, il ne provoque pas une notable intoxication de l'organisme par ses produits solubles. Celli a, du reste, étudié expérimentalement ce sujet. Ayant saigné un paludéen au cours d'un accès fébrile aigu, il a laissé le sang coaguler et a injecté à des enfants 50 c. c. de sérum sans résultat. Dans un autre essai, ayant défibriné et centrifugé le sang, il a pulvérisé les globules rouges du malade et en a fait un extrait aqueux dans la solution physiologique de NaCl. L'injection de cet extrait n'a pas davantage déterminé de fièvre.

On peut accepter enfin que les *produits de désintégration*, ceux du parasite lui-même et ceux des hématies parasitées et des leucocytes mélanifères, jouent un rôle dans la pathogénie du paludisme. Bien des faits peuvent être interprétés par elle : les accidents nerveux déjà nommés; les symptômes rénaux, fonctionnels d'abord, organiques ensuite et pouvant aboutir à la néphrite; enfin et surtout des troubles spléno-hépatiques du paludisme grave et prolongé; organes plus directement en cause dans cette désintégration cellulaire intense, la rate et le foie en arrivent à la sclérose et même, comme nous le verrons, à la réalisation du syndrome de Laënnec.

Ces données générales établies, nous pouvons maintenant entreprendre l'exposé analytique des diverses modalités cliniques, réalisées par la malaria et les divers Plasmodiums. On peut les diviser selon le plan suivant :

1° *Paludisme tierce*, dû au *P. vivax, ou tertianum.*
2° *Paludisme quarte* dû à *P. malariæ ou quartanum.*
3° *Paludisme dit tropical*, dû à *P. præcox ou immaculatum.*
4° *Paludisme pernicieux* (ou accès pernicieux).
5° *Paludisme chronique avec cachexie.*
6° *Complications du paludisme.*

Cet exposé demeure purement clinique. Dans tous les cas envisagés, cependant, nous le ferons suivre d'un résumé de la relation qui lie la clinique et l'hématozoaire.

II. **Paludisme tierce, dû à P. vivax ou tertianum.** — Ce type clinique du paludisme, facile à comprendre parce qu'il est généralement simple et pur, et aussi parce qu'il est des plus répandus, se subdivise en deux modalités :

1° Une forme simple et régulière, réalisant la fièvre tierce bénigne;
2° Une forme associée.

A) **Fièvre tierce bénigne simple.** — La fièvre tierce bénigne simple est caractérisée : cliniquement, par l'apparition d'un accès fébrile survenant régulièrement tous les *deux* jours, avec, dans l'intervalle, un jour d'apyrexie complète; hématologiquement, par la présence dans le sang du Plasmodium vivax ou tertianum.

1° **Caractères cliniques.** — L'accès tierce type ne diffère pas de celui que nous avons décrit comme accès intermittent palustre. C'est même bien

souvent l'accès tierce, si fréquemment observé, qui sert de modèle dans la description de l'accès intermittent.

La manifestation clinique la plus pure est l'accès tierce de rechute tel que le présentent, pendant l'hiver et le printemps, de nombreux impaludés de la saison estivo-automnale précédente. L'accès survient de préférence le matin, mais assez souvent dans la soirée, plus rarement dans la nuit ou à midi. Il est remarquable que les accès, même éloignés les uns des autres, sont habituellement chez le même malade, ou matutinaux ou vespéraux.

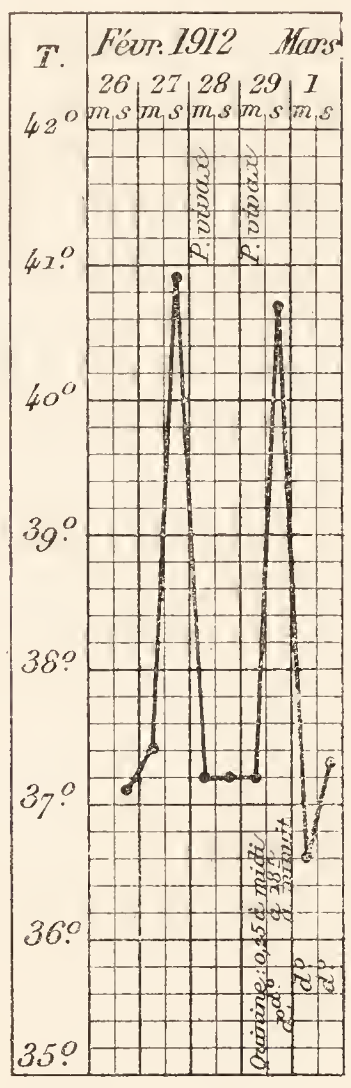


Fig. 11. — *Paludisme tierce type de rechute, à P. vivax.* — Infection première remontant à sept mois (juillet 1911) au Maroc. La quinine donnée par doses fractionnées de 0,25 immédiatement avant l'accès du 29 fév., ne l'a pas modifié mais a entraîné l'apyrexie définitive. (Rieux.)

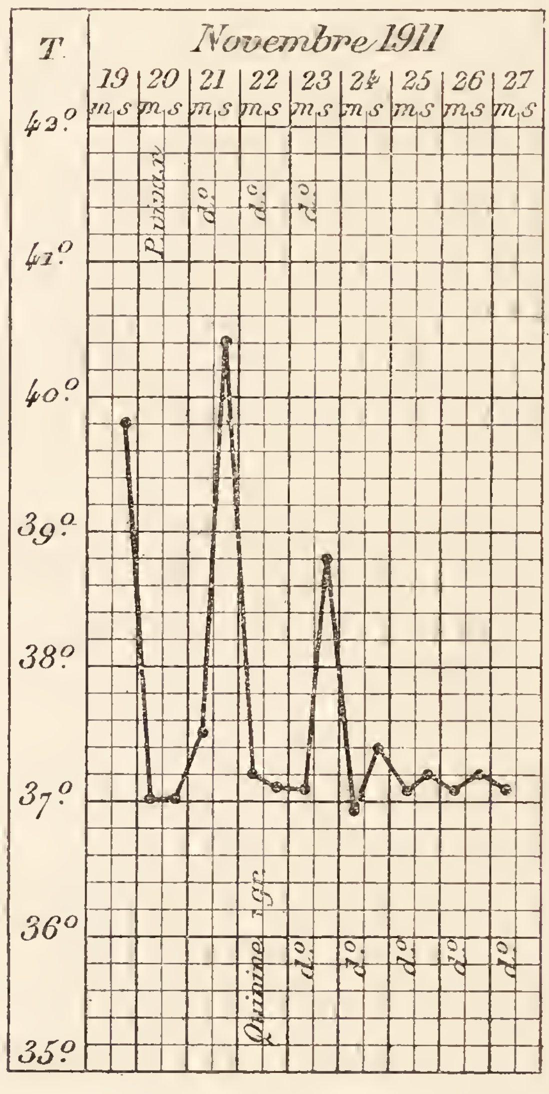


Fig. 12. — *Paludisme tierce type de rechute, à P. vivax.* — Infection première remontant à cinq mois (juillet 1911) au Maroc. La quinine donnée par doses fractionnées de 0.25, 24 heures avant un accès l'atténue, mais ne le supprime pas. (Rieux.)

Les différents stades de l'accès, frisson, chaleur, sueurs, sont généralement bien tranchés. C'est certainement dans la tierce qu'ils présentent leur maximum d'intensité. La durée de l'accès est de 4 à 6 heures en général. La température rectale monte rapidement et atteint en 2 ou 3 heures un fastigium *presque toujours* égal ou supérieur à 40°. Les cas sont très rares où, en dehors de toute quinisation, l'acmé n'atteint pas le chiffre de 39°. La chute thermique se fait assez rapidement, mais moins vite que l'élévation.

L'accès tierce terminé, l'apyrexie survient et dure toute la journée qui suit celle de l'accès: le malade est parfois en hypothermie légère. Le surlendemain, à une heure à peu près identique à celle du début du premier accès, un second accès commence. Son intensité, jugée par les signes cli-

niques et la température, est généralement égale à celle du précédent accès. Toutefois si celui-ci n'a été que peu intense et si la température n'a guère dépassé 39°, l'accès qui le suit est plus intense et la fièvre dépasse 40°.

Les accès se succèdent ainsi régulièrement toutes les 48 heures. Ils peuvent s'arrêter spontanément. Le clinicien coupe le plus souvent le cycle par la quinisation. Il est peu fréquent que la régularité du cycle de deux jours ne soit pas absolue. Ce fait s'observe néanmoins. C'est, par exemple, quand l'accès, au lieu de revenir toutes les 48 heures, revient toutes les

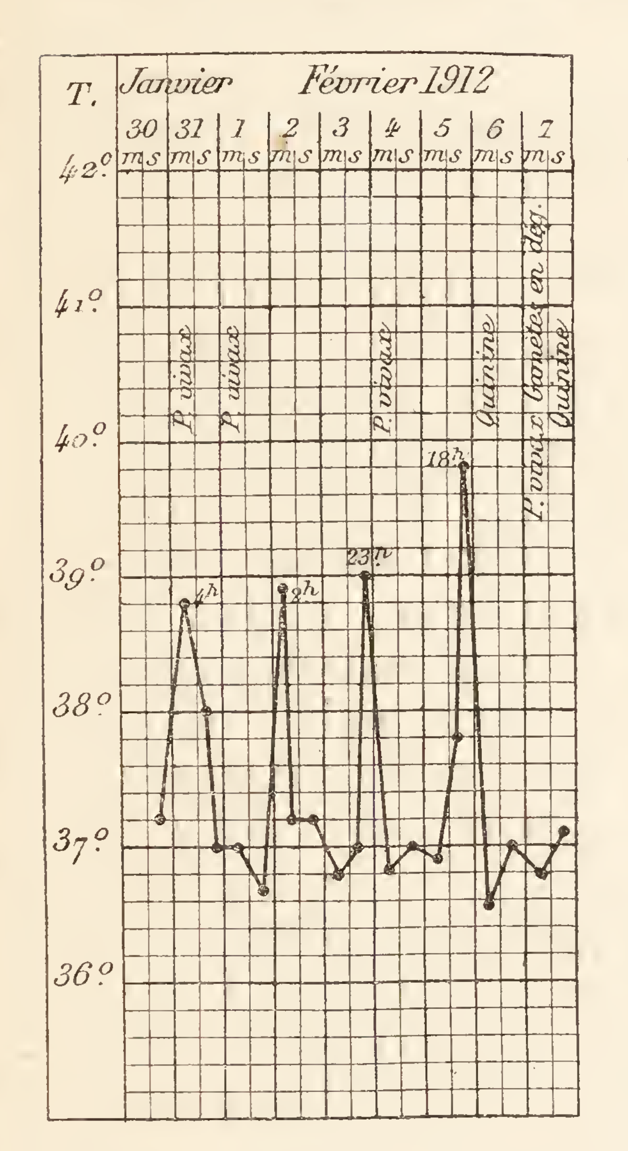


Fig. 13. — *Paludisme tierce, à P. vivax, de rechute.* — Infection première datant de cinq mois (septembre 1911) au Maroc. Cycle de 46 heures environ. Quinine. (Rieux.)

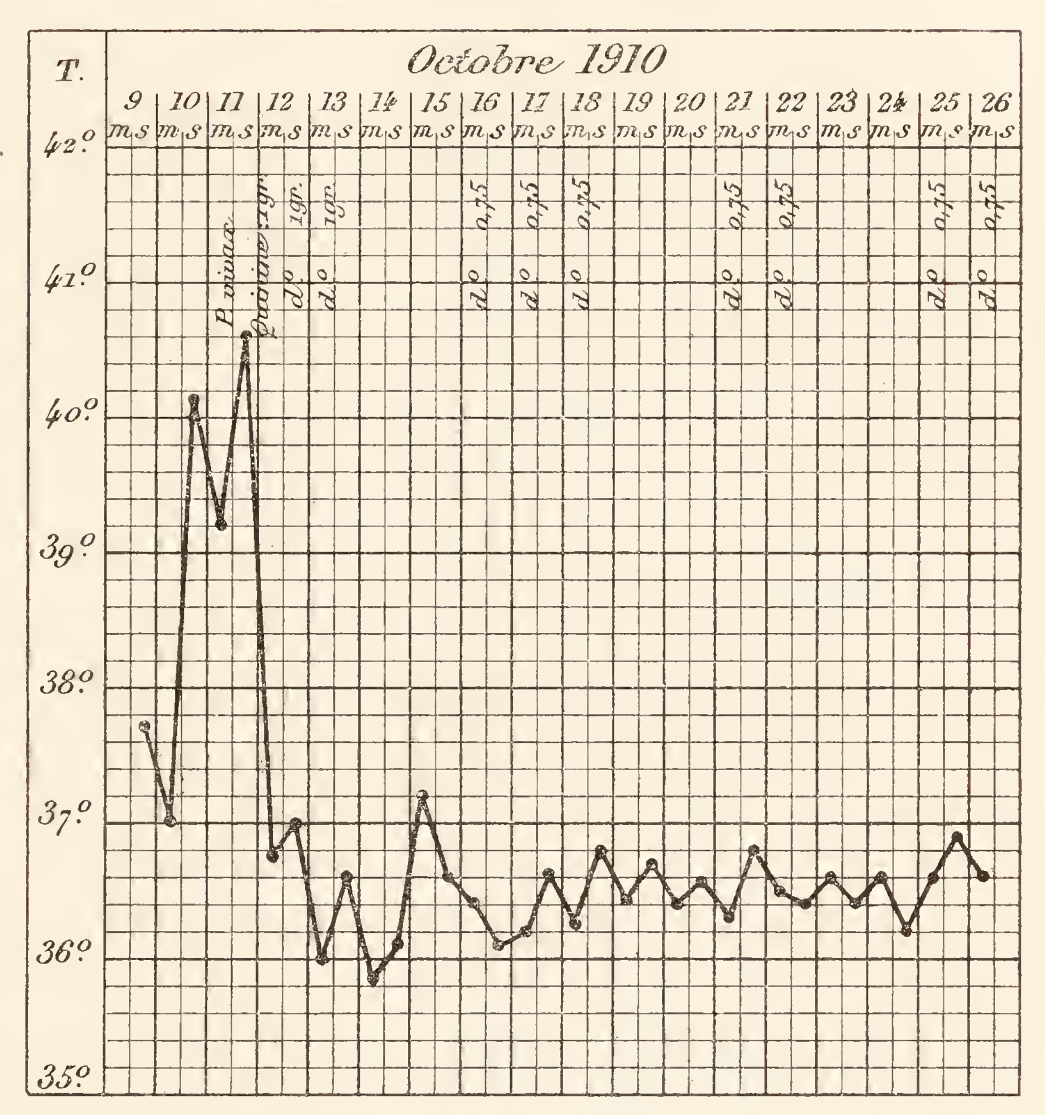


Fig. 14. — *Paludisme, à P. vivax, d'invasion ou primaire.* — Séjour en région palustre du 18 au 26 septembre 1910. Premier accès fébrile le 9 octobre P. vivax le 11 octobre. Quinine à courts intervalles. Apyrexie rapide et définitive. (P. Hornus, Maroc.)

46 heures. C'est enfin, surtout après une succession plus ou moins longue d'accès tierces, quand les derniers accès accusent un léger retard sur les précédents; mais de ceci encore l'observation est rare. *La régularité cyclique de 48 heures de l'accès tierce de rechute doit donc être tenue pour très habituelle.*

Quels sont les caractères du paludisme *tierce primaire* ou d'invasion dans les pays à malaria? La réponse n'est pas aisée, parce que les observations ne sont pas aussi fréquentes que celles de la tierce de rechute. Toutefois des observations probantes faites au Maroc[1] ont permis d'en grouper

1. Rieux et Hornus. Notes sur le paludisme dans le Maroc occidental. *Arch. de méd. et de pharm. mil.*, 1913, n° 7.

quelques cas. De leur analyse clinique, Rieux et Hornus ont déduit que la régularité initiale de la courbe thermique n'est pas aussi grande que dans la tierce de rechute. Parfois la manifestation fébrile initiale se réduit à un seul accès qui n'a pas de surlendemain, même sans quinisation. Ou bien, à la suite de cet accès primordial et après plusieurs jours d'apyrexie, le cycle fébrile tierce apparaît avec la régularité classique. D'autres fois la courbe thermique affecte le type continu, mais bref, coupé d'intermittences et surmonté de clochers irréguliers. Force est donc de conclure que le cycle thermique régulier de 48 heures ne s'établit pas nécessairement à l'origine de l'infection par P. vivax.

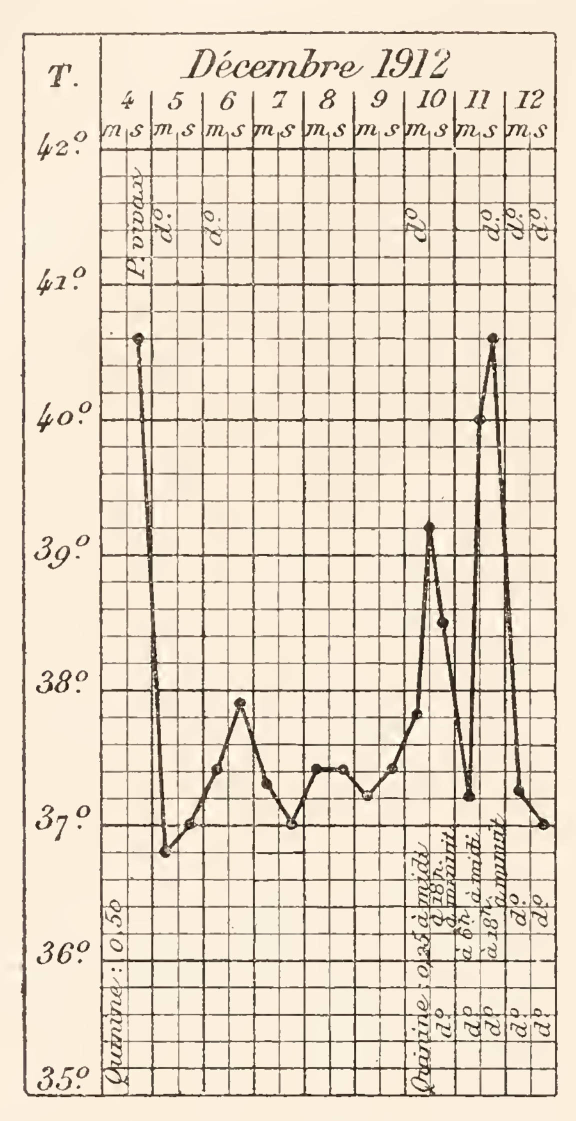


Fig. 15. — *Paludisme double-tierce de rechute, à P. vivax.* — Infection première remontant à six mois (avril 1912) à Madagascar. Quinine 0,50 au moment de l'accès du 4 déc. Apyrexie de cinq jours. Accès double-tierce. La quinine donnée par doses fractionnées de 0,25, à partir du 10 à midi, n'a modifié ni l'accès du 10 ni celui du 11, mais a entraîné l'apyrexie à partir du 12 déc. (Rieux.)

Enfin il y a lieu de signaler, dans le paludisme tierce d'invasion ou de rechute, un fait qu'on constate assez rarement, parce que les malades sont le plus souvent observés en plein cycle tierce confirmé et aussi parce qu'ils absorbent souvent de la quinine à la première manifestation fébrile : c'est celui des apyrexies qui se montrent spontanément après un accès, lequel par cela même apparaît isolé. Cette apyrexie spontanée dure un nombre très variable de jours, souvent 14 à 18 jours. Le jour où la fièvre reparaît le cycle tierce s'établit.

La fièvre tierce bénigne se manifeste, chez le malade non traité, pendant une période assez longue. Une fois l'infection produite, en été par exemple, les rechutes apparaissent d'abord assez espacées pendant l'automne suivant. Elles se rapprochent à la fin de l'hiver et au début du printemps. L'époque de prédilection des rechutes s'étend de l'*automne* à *février-mars*. Chez certains malades ils disparaissent à ce moment ; chez d'autres ils reviennent dans les mois suivants : avril, mai, juin. Mais, parfois, l'infection se prolonge sous la forme d'accès dans le cours de l'été et de l'automne suivants. Le paludisme tierce peut alors être latent et ne se manifester par aucun accès franc, alors que P. vivax existe dans le sang. Les rechutes sont provoquées par les causes les plus diverses : fatigue, émotion, refroidissement, etc. Parfois, enfin, elles paraissent spontanées.

2° **Relation de P. vivax avec le cycle tierce vrai.** — Le P. vivax ou tertianum est l'agent de la tierce bénigne. C'est sa propre évolution qui produit le cycle fébrile du paludisme tierce de rechute et sa régularité quasi mathématique. La forme jeune du schizonte existe dans les hématies

au moment de l'acmé et de la chute de l'accès de fièvre. Pendant les 24 heures d'apyrexie qui suivent, on trouve, dans le sang, le schizonte sous forme de plasmodes de plus en plus développés au sein du globule hypertrophié et pâli. Enfin, 24 heures plus tard, avant que l'accès fébrile recom-

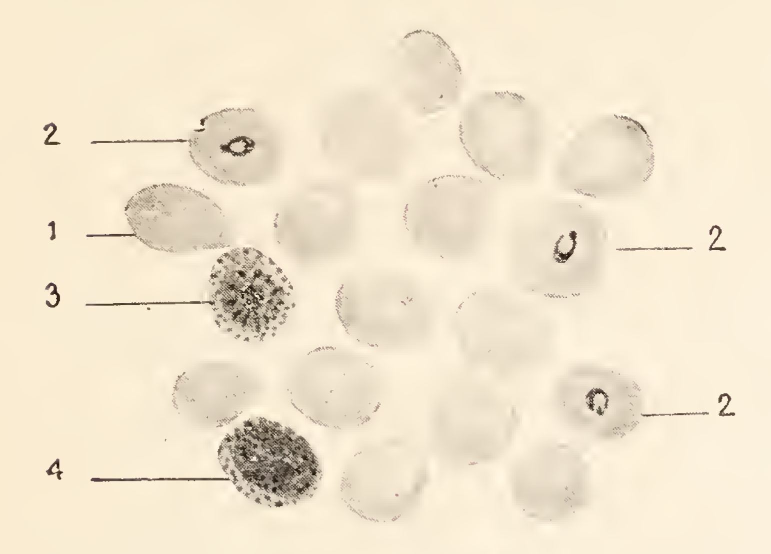


Fig. 16. — *Sang dans le paludisme tierce à P. vivax*, au début d'un accès fébrile. — 1, hématie normale; 2, hématie contenant un schizonte jeune; 3, hématie contenant une rosace ou sporocyte mûr à 16 mérozoïtes; 4, macrogamète.

Fig. 17. — *Sang dans le paludisme tierce à P. vivax*, 24 *à* 28 *heures* après un accès fébrile. — 1, hématie normale; 2, hématie contenant un schizonte de 24 heures environ; 3, macrogamète.

mence, ce sont les sporocytes, formes prêtes à la division et à la mise en liberté des mérozoïtes, qu'on observe dans le sang. Cette évolution est représentée dans le schéma ci-contre, qui montre : 1° que la période fébrile

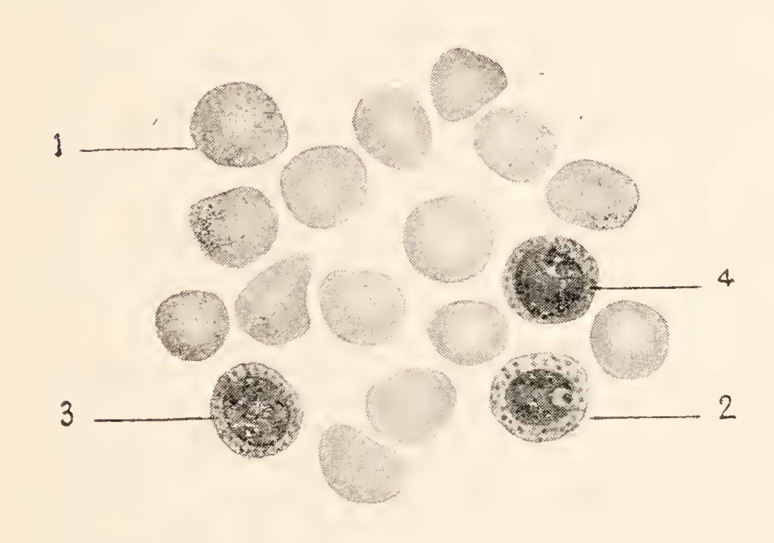


Fig. 18. — *Sang dans le paludisme tierce à P. vivax*, 40 *heures* environ après l'accès fébrile précédent, 8 heures environ avant l'accès fébrile à venir. — 1, hématie normale; 2, hématie contenant un schizonte de 40 heures environ; 3, hématie contenant un schizonte de 45 heures environ, dont la division nucléaire commence; 4, macrogamète.

Fig. 19. — *Sang dans le paludisme double-tierce, à P. vivax*, au moment d'un accès fébrile. — 1, hématie normale; 2, hématie contenant un schizonte jeune, dont l'éclosion a provoqué l'accès; 3, hématie contenant un schizonte de 24 heures provocateur de l'accès de la veille; 4, macrogamète.

coïncide avec la mise en liberté des mérozoïtes, leur pénétration dans le globule rouge et le début du développement des schizontes; 2° qu'à la période d'apyrexie correspond le développement du schizonte jusqu'au sporocyte.

Toutefois, dans le paludisme tierce secondaire, mais surtout dans celui de première invasion, les faits n'ont pas toujours une évolution aussi rigou-

reuse. La cause en est à l'évolution non nécessairement synchrone des divers schizontes d'une même génération de P. vivax. Pour peu, par exemple, que l'évolution de certains plasmodes soit retardée de 4 à 8 heures on trouvera à la fois dans le sang, à l'acmé fébrile, des jeunes schizontes et des sporocytes en retard, quoique peu nombreux. Il en sera de même, si, au lieu de sporocytes retardés, on a affaire à des schizontes précoces.

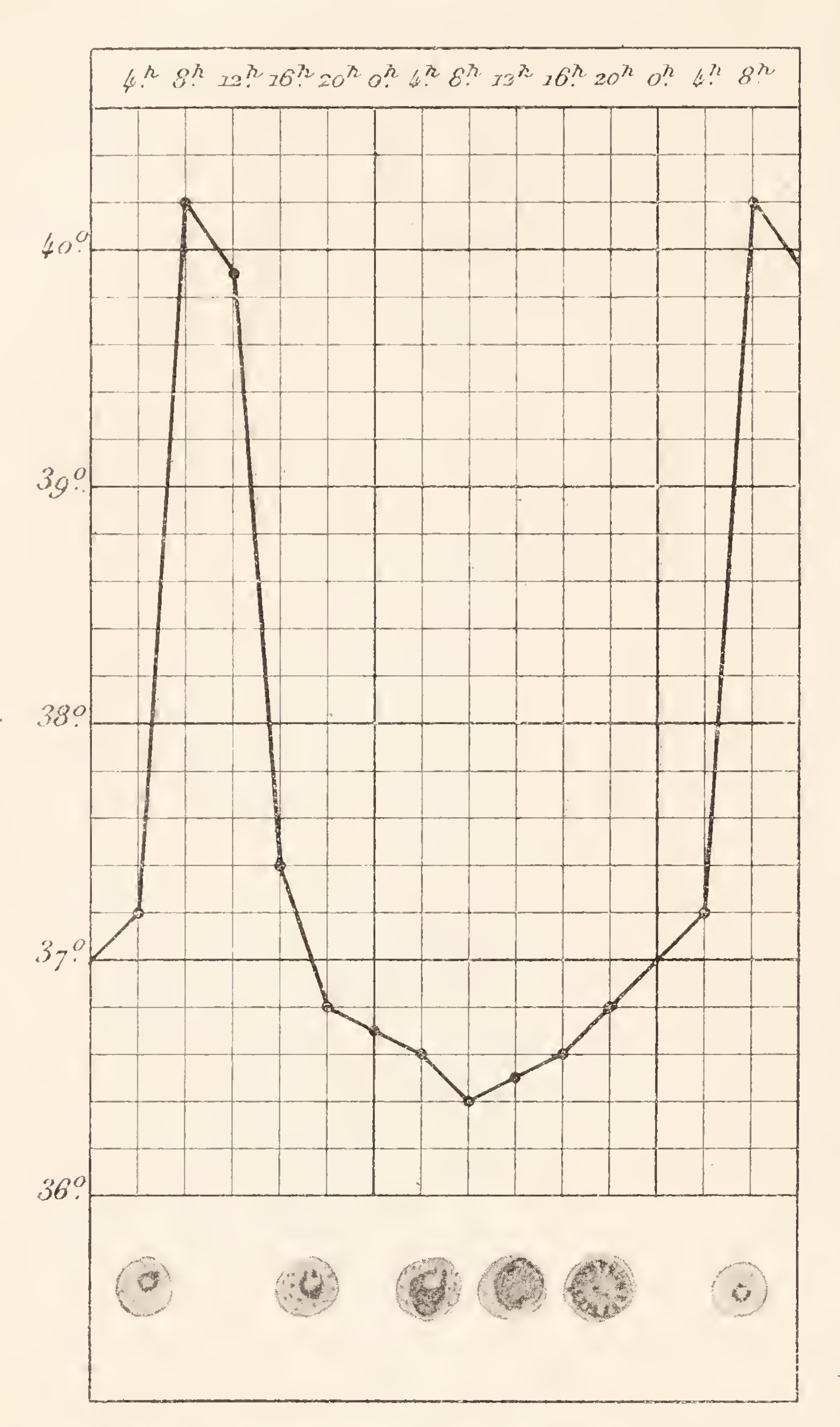


Fig. 20. — Schéma représentant l'évolution parallèle de la température et de la schizogonie dans un accès tierce à P. vivax.

Dans cette appréciation, il y a lieu d'être mis en garde contre la cause d'erreur provenant des gamètes. On les trouve pour ainsi dire constamment, surtout dans la tierce de rechute, à côté des schizontes jeunes, demi-mûrs et mûrs. Il faut donc avoir soin de les différencier des schizontes.

B) **Fièvre tierce associée ou double tierce.** — Le paludisme tierce, au lieu d'être produit par l'évolution cyclique d'une seule génération de plasmodium vivax, peut encore être produit par l'association de deux générations de ce P. Il s'agit alors de « double tierce ».

P. vivax peut encore être associé à P. præcox : mais nous reportons l'étude de cette association à l'exposé du paludisme tropical.

1° **Caractères cliniques.** — La caractéristique clinique de cette forme de paludisme tierce est l'apparition d'*un accès par jour*, au lieu d'un accès tous les deux jours. Cet *accès quotidien* ne diffère pas cliniquement de l'accès tierce proprement dit et présente, comme tout accès intermittent, ses trois stades plus ou moins nets de frisson, de chaleur et de sueurs. Il peut s'observer le matin, le soir, au milieu de la journée ; d'après nos observations l'accès est, plus souvent que dans la tierce vraie, vespéral (midi ou soirée). En tout cas, il est généralement régulier, en ce sens que tous les accès ont lieu soit le matin, soit le soir, que leur durée est égale, ainsi que leur intensité, mesurée par l'acmé de la fièvre ; des cas s'observent cependant où un accès plus intense succède à un accès moins fort.

Comme pour l'accès tierce type, on observe dans les accès double-tierce la période d'apyrexie spontanée dont nous avons déjà parlé. Enfin tout ce que nous avons dit du paludisme tierce d'invasion, de l'époque des rechutes et en particulier de leur prédilection pour l'automne et l'hiver, s'applique, en tout point, au paludisme double-tierce. La parenté de ces deux modalités du paludisme tierce-bénin, s'établit en outre par leur transformation réciproque : le paludisme tierce peut se transformer en double-tierce et inversement. C'est la première transformation qui s'observe le plus souvent ; le cycle double-tierce peut survenir immédiatement après un cycle tierce ; ou bien le cycle double-tierce peut faire son apparition au cours d'une rechute plus ou moins lointaine, alors que les manifestations précédentes étaient du type tierce pur.

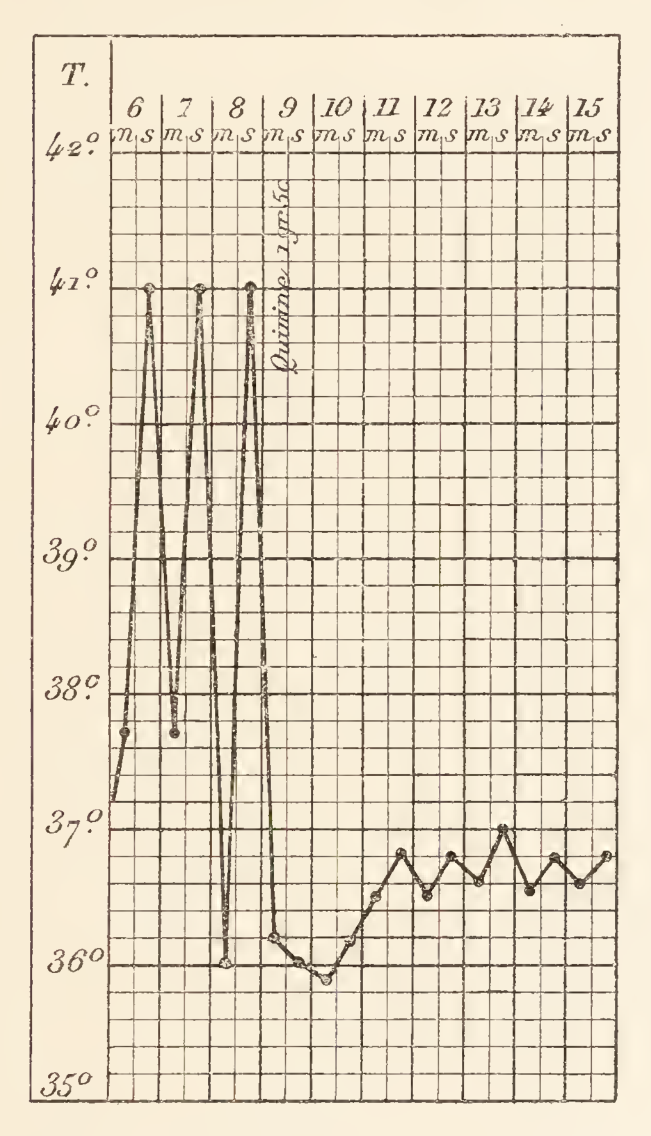


Fig. 21. — Paludisme double-tierce de rechute. (H. Vincent, 1895.)

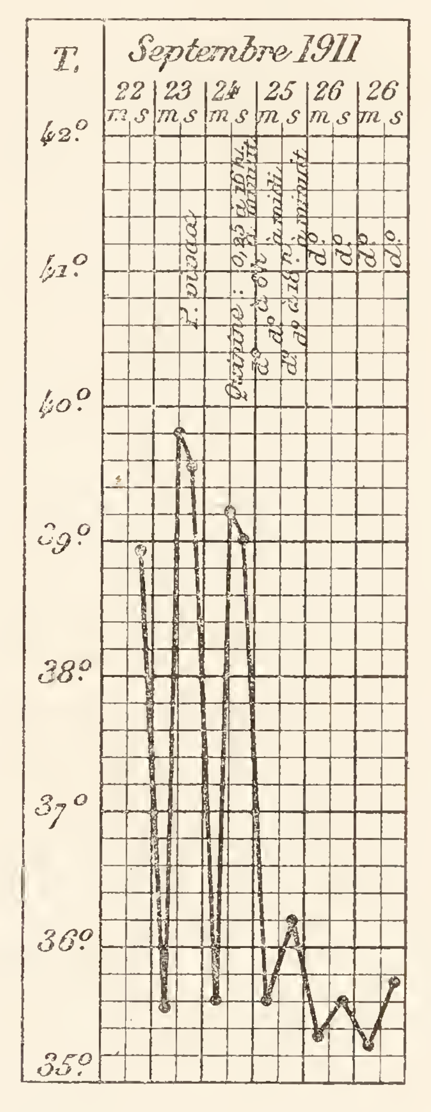


Fig. 22. — *Paludisme double-tierce de rechute à P. vivax.* — Infection première un mois et demi auparavant (août 1911) au Maroc. La quinine donnée par doses fractionnées de 0,25 le 24 septembre à partir de 16 heures a entraîné l'apyrexie définitive. (Rieux.)

2° **Relation de P. vivax avec le cycle double-tierce.** — Le paludisme double-tierce n'est pas autre chose qu'une fièvre tierce dans laquelle existent deux cycles parasitaires séparés et dont les P. vivax évoluent chacun pour leur propre compte, à un jour d'intervalle. A côté de schizontes d'un âge déterminé existent donc des schizontes de 24 heures plus âgés. En les reconnaissant et après différenciation des gamètes de P. vivax, il est facile de les situer dans la courbe thermique du malade. Le schéma ci-contre et les figures qui l'accompagnent le font aisément comprendre.

III. ***Paludisme quarte**, dû à **Plasmodium malariæ ou quartanum**.*

H. Vincent et J. Rieux.

— Ce que nous avons exposé du paludisme tierce va faciliter l'étude du paludisme quarte auquel nous reconnaîtrons aussi deux modalités :

1° une forme simple et régulière, paludisme quarte bénin;

2° une forme associée.

A) **Fièvre quarte bénigne simple**. — La fièvre quarte bénigne simple

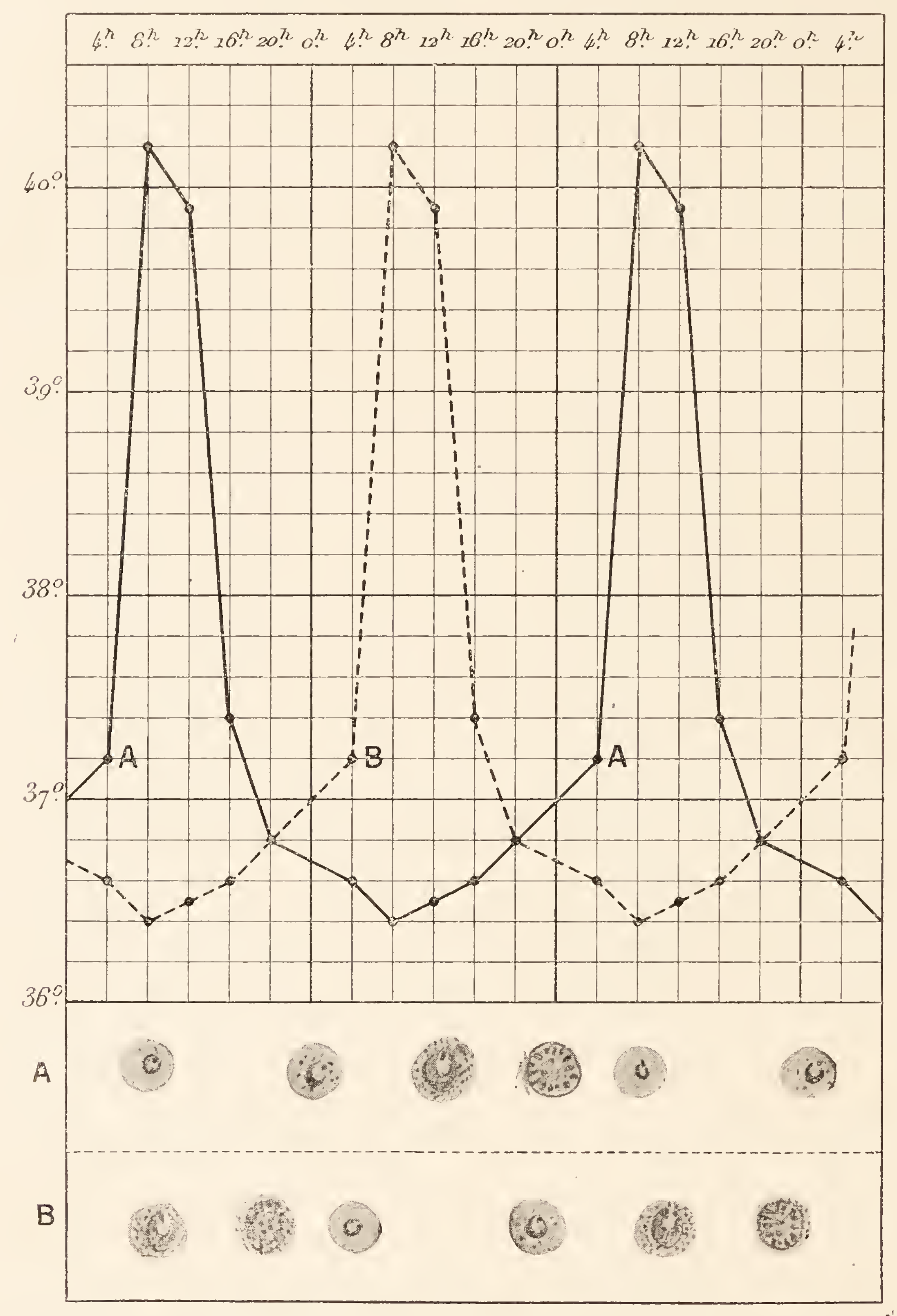


Fig. 25. — Schéma représentant l'évolution parallèle de la température et de la schizogonie dans le paludisme double-tierce à P. vivax.

est caractérisée : cliniquement, par l'apparition d'un accès fébrile survenant régulièrement tous les *trois* jours, avec, dans l'intervalle, deux jours d'apyrexie complète; hématologiquement, par la présence, dans le sang, du Plasmodium malariæ ou quartanum.

1° **Caractères cliniques**. — Nous avons fait ressortir, dans la répartition géographique du paludisme, la rareté de la fièvre quarte. Par rapport aux autres formes du paludisme (tierce et tropicale totalisées) la quarte varie entre 0,1 et 1 pour 100; dans certaines régions elle paraît plus rare encore

(Maroc occidental par exemple); dans d'autres, au contraire, elle apparaît prédominante : ainsi la grande Kabylie, en Algérie, à Sainte-Marie-de-Bathurst.

Malgré sa rareté, la quarte est cependant une des formes les mieux connues des variétés cliniques du paludisme. Cela tient avant tout à la régularité de son cycle et aussi à la persistance de ses rechutes. L'accès quarte présente les grands caractères que nous avons décrits à l'accès palustre intermittent en général : stades de frissons, de chaleur et de sueurs. Mais il est remarquable qu'il présente une variabilité plus grande que l'accès tierce; c'est ainsi que le stade initial des frissons est rarement très intense et plus souvent bref, léger, souvent même absent. Il est alors remplacé par une sensation de froid assez vif; en outre après un certain nombre d'accès, la fièvre quarte atténue encore plus ses effets, « devient de plus en plus insidieuse et ne se laisse déceler que par des symptômes objectifs et subjectifs à peine sensibles ». [A Billet [1].] La durée de l'accès quarte est moyenne et généralement de 6 à 8 heures. L'ascension thermique se fait lentement en 3 à 5 heures, la chute fébrile est au contraire rapide, en 2 à 3 heures (A. Billet). Quant à la fièvre elle-même, elle varie également dans son intensité. Les premiers accès se manifestent par des T assez élevées, autour de 40°; puis ces chiffres s'abaissent et il est fréquent que la température ne dépasse pas 38°,5. Ajoutons enfin que contrairement à l'accès tierce, l'accès quarte est plus souvent vespéral que matutinal. Pendant la période d'apyrexie la température demeure normale ou un peu inférieure à la normale, le malade n'éprouve que de la faiblesse et de l'anémie. Cette apyrexie peut être spontanée; dans ce cas elle survient après un certain nombre d'accès. Mais que cette apyrexie soit spontanée ou provoquée par la quinine, la récidive est fréquente. Celle-ci se produit au bout d'un temps variable, de cinq jours à plusieurs semaines. La régularité cyclique de la quarte se manifeste surtout au cours des rechutes plus ou moins

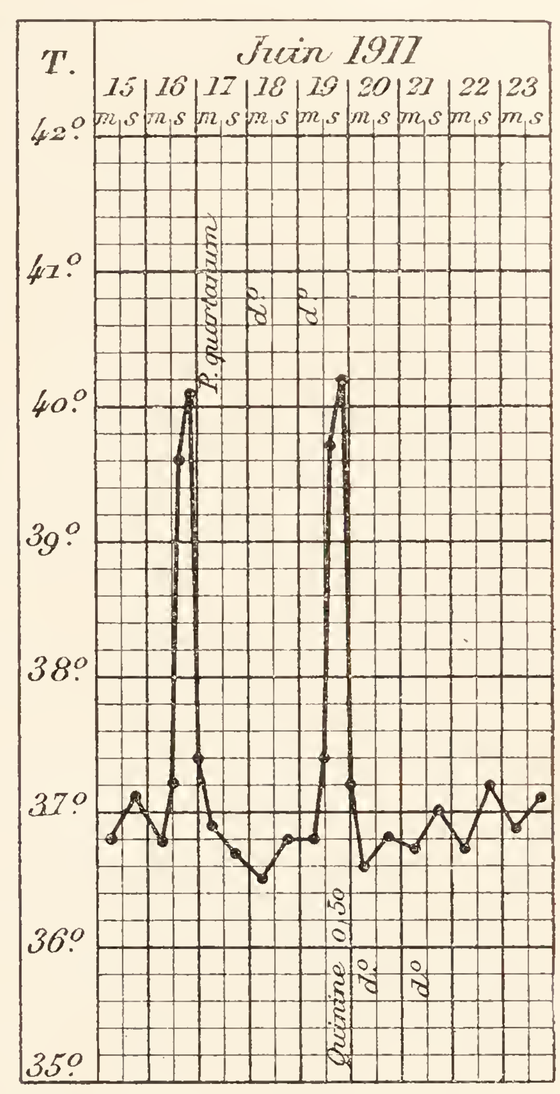


Fig. 24. — *Paludisme quarte de rechute, à P. malariæ ou quartanum.* — Infection première en Corse, fin septembre 1910. Quinine 0,50 au deuxième accès. Apyrexie. (Rieux.)

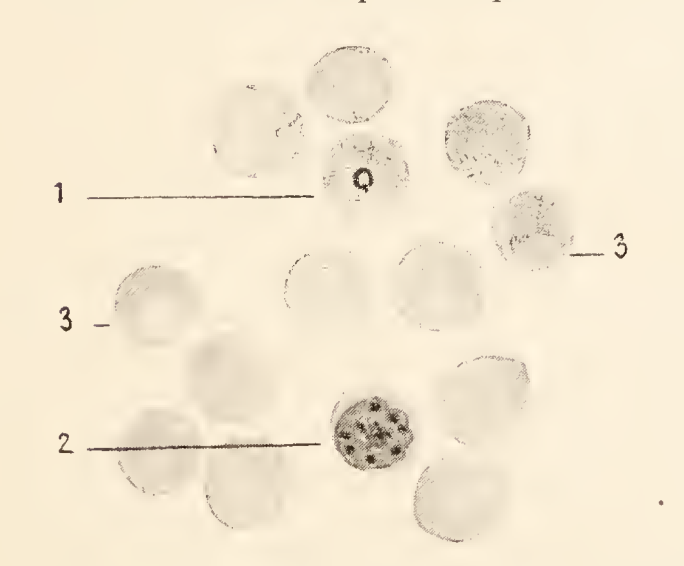


Fig. 25. — *Sang dans le paludisme quarte simple, à P. malariæ,* au moment de l'accès. — 1, schizonte jeune dans une hématie; 2, rosace à 8 mérozoïtes; 3, hématie normale.

1. A. Billet. Contribution à l'étude de la fièvre quarte. *Bull. méd. de l'Algérie,* 1901, nos 7 et 8, p. 261 et 301.

éloignées de l'infection initiale et elle aussi peut être tenue pour un dogme.

Qu'est à la période d'invasion le *Paludisme quarte primaire*? Il est difficile d'y répondre avec certitude; mais il semble bien que la quarte, comme la tierce, ne possède pas à l'origine le type caractérisé qu'elle revêt au cours des rechutes et qu'elle puisse alors se présenter sous la forme d'accès quotidiens. En tout cas une fois adaptée à l'organisme, elle montre une ténacité et une persistance qui surpassent celles de la tierce. Comme celle-ci, la période la plus active de ses rechutes est la saison hiberno-vernale, qui suit l'infection première : mais les rechutes ultérieures sont beaucoup plus tardives.

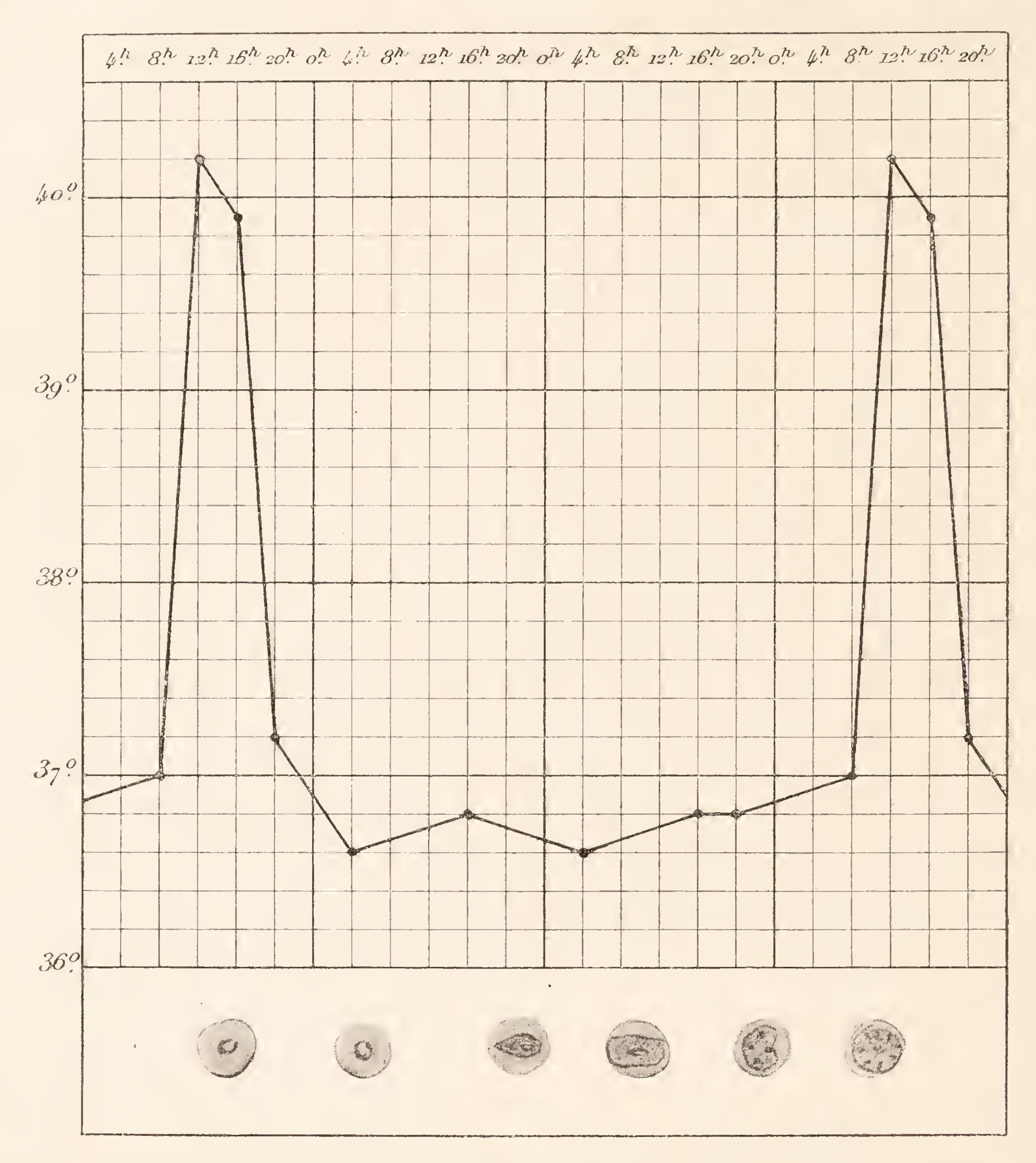


Fig. 26. — Schéma représentant l'évolution parallèle de la température et de la schizogonie dans un accès quarte à P. malariæ ou quartanum.

2° **Relation de P. quartanum avec la fièvre quarte**. — Cette relation est très bien établie en ce qui concerne les schizontes. Comme dans la tierce bénigne, les schizontes en forme de petits anneaux se rencontrent dans le sang au moment de l'acmé et de la chute fébriles. 24 heures plus tard, ce sont les bandes encore étroites que nous avons décrites, puis, au bout de

24 heures, les mêmes bandes épaissies et remplissant le globule rouge, dont les dimensions sont restées normales. Enfin, à la fin de la troisième période de 24 heures, c'est-à-dire vers la 60e à 70e heure, les formes de division apparaissent qui aboutissent à la rosace à 8 mérozoïtes, dont la mise en liberté coïncide avec le nouvel accès. Pendant toute cette évolution les hématozoaires restent rares dans le sang périphérique, contrairement à ce qui se passe très souvent pour P. vivax et, comme nous le verrons, pour P. præcox.

Si les schizontes de P. quartanum sont rares dans le sang périphérique, les gamètes le sont encore plus. Aussi comprend-on que si leur étude morphologique est relativement bien faite, celle de leur persistance et de leur évolution dans le sang, de leur rôle dans les rechutes le soit beaucoup moins. Il est vraisemblable cependant que cette question ne doit pas différer essentiellement de celle des gamètes de P. vivax et que les grandes lignes de celle-ci s'appliquent aux gamètes de P. malariæ.

B) **Fièvre quarte associée.** — *A priori* l'association de P. quartanum peut se faire : 1° avec P. vivax ; 2° avec P. præcox ; 3° avec P. quartanum lui-même. La première association de tierce et de quarte est certainement des plus rares. Ruge dit ne jamais l'avoir rencontrée. Nous n'en connaissons non plus aucun fait. Les raisons de cette exception échappent. Peut-être la meilleure en est-elle dans la rareté et la répartition un peu spéciale de la fièvre quarte. L'association avec P. præcox est moins rare, mais nullement fréquente elle aussi. Quant à la dernière association de P. quartanum avec P. quartanum même, elle est la plus fréquente des trois. Elle est, pour la fièvre quarte, ce qu'est la double-tierce pour la tierce, c'est-à-dire l'enchevêtrement de plusieurs cycles quartes les uns dans les autres. Dans un premier type, deux cycles quartes se succèdent à 24 heures d'intervalle ; la courbe fébrile accuse dès lors deux accès quotidiens, un jour d'apyrexie, deux accès quotidiens ; c'est le cycle *double-quarte*. Dans un second type, trois cycles quartes se succèdent ne laissant entre eux aucun jour d'apyrexie et réalisant ainsi une fièvre quotidienne : c'est le cycle *triple-quarte*. Des deux modalités la première est la plus fréquente. Nous pourrions répéter, à propos de la double-quarte, ce que nous avons dit à propos de la double-tierce. Il est fréquent que les accès jumelés soient très inégaux, l'un faible, l'autre intense et *vice versa* ; il est fréquent aussi que le cycle soit rompu pour laisser place à un cycle quarte vrai et, inversement, qu'au cours d'un

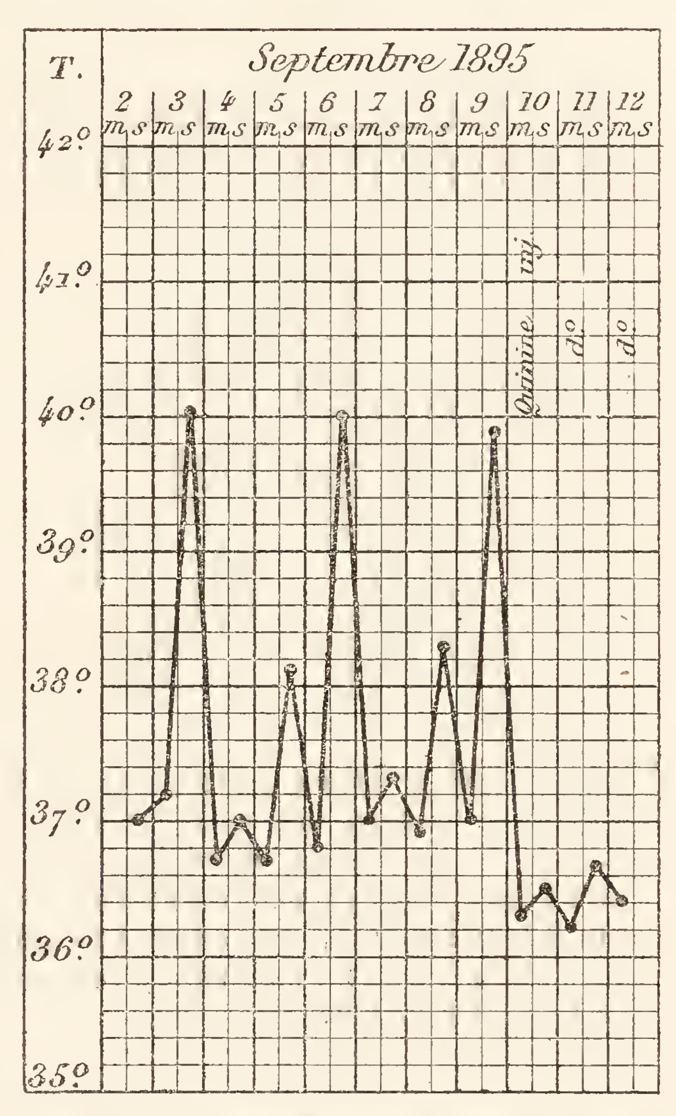


Fig. 27. — *Paludisme double-quarte, à P. quartanum.* (H. Vincent.)

cycle quarte apparaisse sans raison apparente un cycle double-quarte. Le cycle double-quarte est dû à l'évolution de deux générations de P. quartanum, l'une précédant l'autre de 24 heures. Dès lors au moment du second accès, on trouve dans le sang des Plasmodium de première génération âgés de 24 heures et des schizontes nouvellement éclos de la deuxième génération.

Le cycle triple-quarte est dû à l'évolution de trois générations de P. quartanum, se succédant à 24 heures d'intervalle. Le diagnostic hématologique est nécessaire, pour établir qu'il s'agit de triple-quarte, car l'accès quotidien sous lequel elle se présente peut appartenir encore à une double-tierce, ou, comme nous allons le voir, au paludisme tropical.

IV. ***Paludisme tropical non pernicieux dû à Plasmodium præcox ou immaculatum***. — Le paludisme dit tropical, non pernicieux (ou fièvre estivo-automnale des Italiens), se présente lui aussi, d'après la base hématologique, selon deux modalités :

1° Le paludisme tropical simple;

2° Le paludisme tropical associé ou mixte.

A) **Paludisme tropical simple**. — Le paludisme tropical simple est caractérisé : cliniquement par des accès fébriles, qui, au lieu de se manifester avec le rythme périodique des paludismes tierce ou quarte, montre une irrégularité plus ou moins grande; et hématologiquement, par le développement dans l'organisme de P. præcox ou immaculatum et des gamètes en croissant.

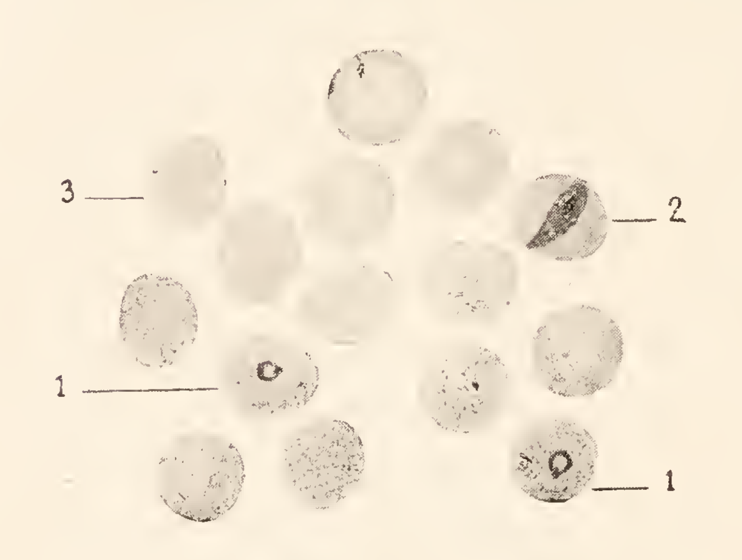


Fig. 28. — *Sang dans le paludisme double-quarte, à P. malariæ,* au moment d'un accès. — 1, hématie contenant un schizonte jeune, dont l'éclosion a provoqué l'accès; 2, hématie contenant un schizonte de 24 heures, provocateur de l'accès de la veille.

1° **Caractères cliniques**. — D'une manière générale, l'accès tropical obéit à la grande loi clinique qui régit la malaria, l'*intermittence fébrile*, avec les symptômes qui accompagnent l'accès : frisson, chaleur, sueur. Les signes généraux : la céphalée, le malaise, la courbature, la faiblesse du pouls, les vomissements peuvent même être particulièrement intenses. Mais on ne retrouve pas ici la régularité si remarquable des fièvres tierce et quarte et de leurs variétés. Pas d'égalité dans les périodes apyrétiques, non plus que dans les fastigium fébriles. Un accès du jour empiète par sa durée sur le lendemain, la défervescence est parfois incomplète. La fièvre revêt souvent le type quotidien, mais parfois aussi tierce, ou même quarte, mais irréguliers. Enfin, les symptômes caractéristiques de l'accès sont parfois atténués et frustes, surtout le frisson et la transpiration.

Mais ce qu'on doit faire ressortir dans ce paludisme tropical, et qui est incontestablement rare dans le tierce ou le quarte, c'est la *tendance au type fébrile continu et à la subintrance des accès*. Il convient de bien s'entendre sur ce terme « continu ». La fièvre n'est en rien comparable à une fièvre continue vraie, à la manière de la fièvre typhoïde par exemple. Il s'agit

d'une fièvre relativement continue, c'est-à-dire « lorsqu'il n'y a pas de paroxysmes distincts séparés par les intervalles d'apyrexies, et que la température reste pendant plusieurs jours au-dessus de la normale » [A. Laveran (1)]. C'est une forme dans laquelle les accès « se prolongent, rentrent l'un dans l'autre et dans cette chaîne morbide, les paroxysmes subintrants ou anticipants sont à peine séparés par un intervalle apyrétique » [Griesinger (2)]. Il existe donc une apparence de continuité et le fait est facilement

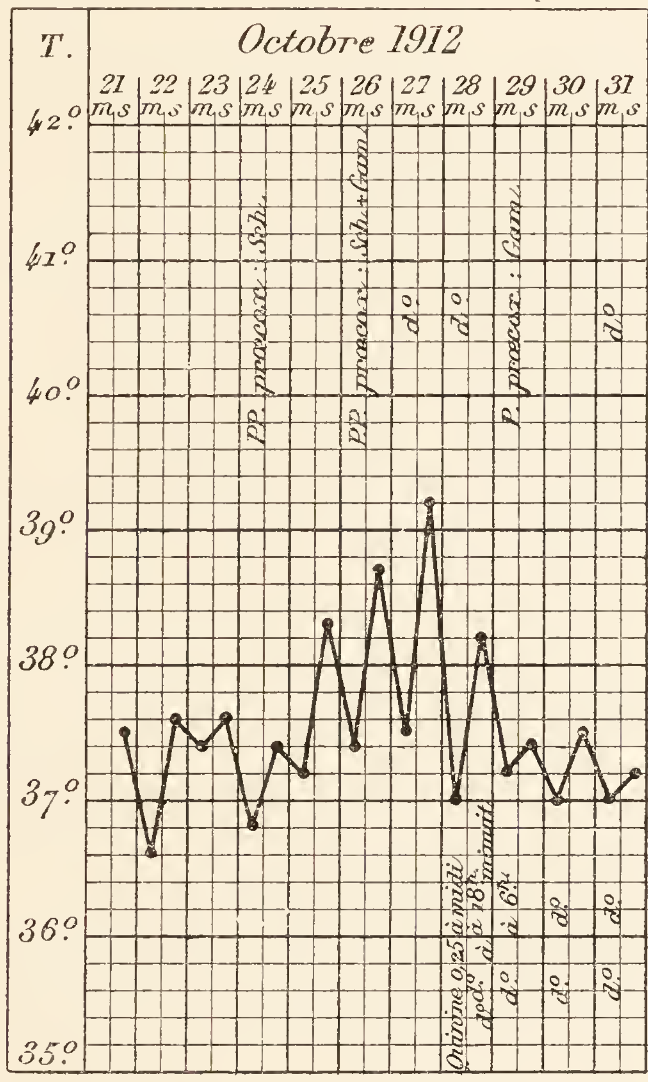


Fig. 29. — *Paludisme tropical, à P. præcox, de rechute.* — Infection première en août 1912, au Maroc. Rechutes diverses. Rechute en octobre 1912. Type fébrile quotidien intermittent. P. præcox (schizontes et gamètes). Quinine à doses fractionnées de 0,25 toutes les 6 heures à partir du 27 à midi jusqu'au 6 novembre. Apyrexie définitive le 29 octobre. Gamètes persistant jusqu'au 9 novembre. (Rieux.)

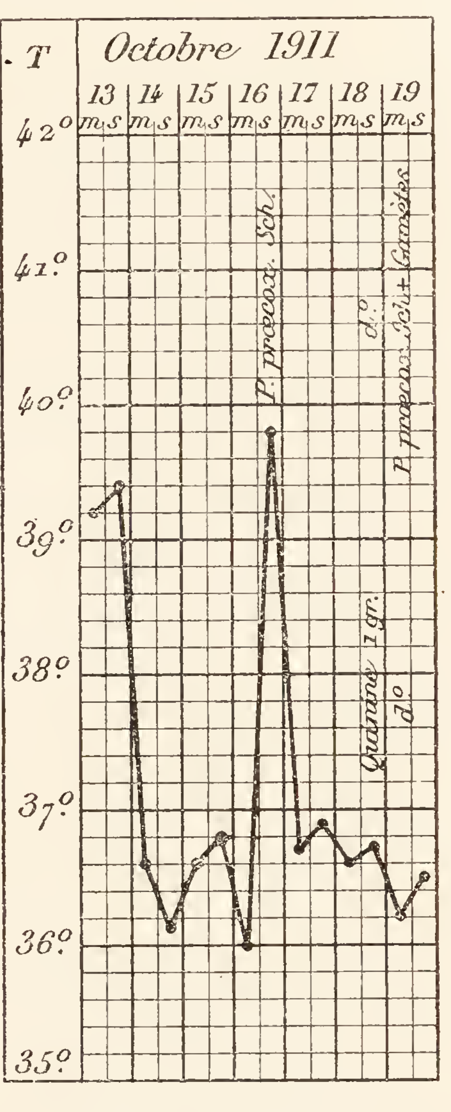


Fig. 30. — *Paludisme tropical, à P. præcox, de rechute.* — Infection première en août 1911. Rechute en octobre. Type fébrile quarte, P. præcox (schizontes) les 16 et 18 octobre (gamètes, schizontes) le 19 octobre. Quinine à partir du 18 octobre. Apyrexie. (Rieux.)

mis en évidence, si le clinicien a soin de faire prendre la température du malade toutes les heures ou toutes les deux à trois heures : à certaines heures, généralement les mêmes, les rudiments de l'intermittence apparaissent sur la courbe thermique.

Ce que nous venons de dire du paludisme tropical s'observe aussi bien à la période initiale ou d'invasion du paludisme primaire et au cours des rechutes.

Ces caractères et en particulier cette subcontinuité du paludisme tropical se retrouve dans *la fièvre rémittente des pays chauds* ou *fièvre climatique*, tout au moins de la forme qui, comme l'un de nous, après Kelsch et Kiener,

1. A. Laveran. *Loc. cit.*, p. 249.
2. Griesinger. *Traité des maladies infectieuses* (trad. française), p. 90.

l'a démontré en 1900 [1], est de nature paludéenne. Ici encore, lorsque les accès paludéens successifs empiètent particulièrement les uns sur les autres, la température, après avoir atteint son fastigium, ne descend pas à la normale, comme elle le fait dans l'intermittente quotidienne. De là le caractère rémittent de la courbe. L'intermittence se retrouve parfois pendant la convalescence. L'affection est parfois grave, malgré la quinisation. Elle se sépare cliniquement de la fièvre typhoïde par sa durée plus courte, par un début subit avec frisson, l'intensité des troubles gastriques et des phénomènes bilieux, par l'absence de troubles nerveux caractéristiques de l'infection éberthienne.

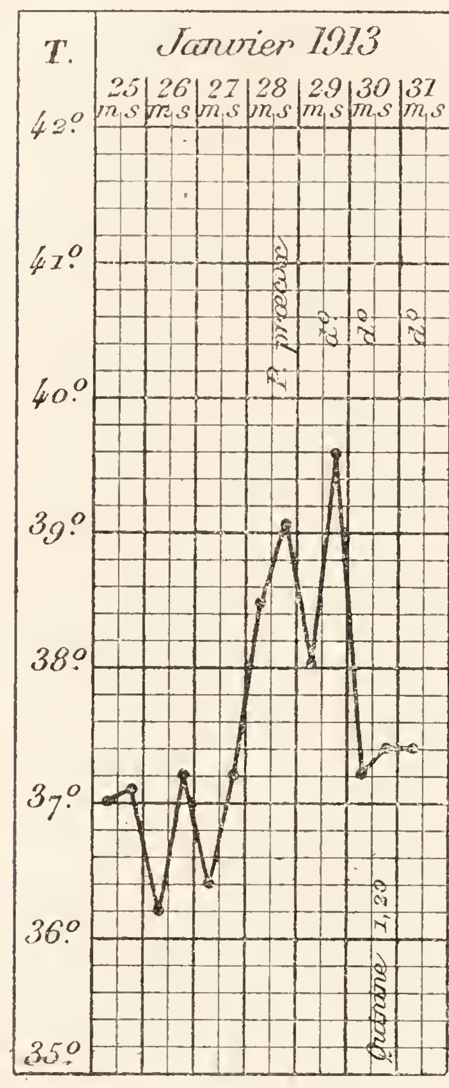


Fig. 31. — *Paludisme tropical de rechute, à P. præcox.* — Infection première en septembre 1912, au Maroc. Type clinique rémittent. Quinine 1,20, en injection, le 30 janvier 1913. Apyrexie. (Rieux.)

Toutefois, dans d'autres cas, la symptomatologie clinique accuse ces troubles nerveux : insomnie, prostration, céphalée, avec état saburral de la langue et diarrhée, symptômes qui donnent à ce paludisme tropical une allure « typhoïde ». Il s'agit alors de *paludisme à forme typhoïde*, assez rare, il est vrai, et dont A. Billet a donné en 1902 [2] une excellente étude. Il convient de ne pas le confondre avec la typho-malaria ou typho-palustre dont nous reparlerons ultérieurement. Indépendamment des résultats de l'examen du sang, le début subit avec frissons, la rapidité du pouls, l'absence de toute tache rosée, le séro-diagnostic et l'hémoculture négatifs, enfin l'irrégularité de la fièvre et la brièveté de la maladie sont les principaux éléments du diagnostic différentiel.

Les périodes d'apyrexie spontanée qui suivent un accès tropical peuvent s'observer aussi bien que dans la tierce : elles ont varié dans nos observations de 2 jours à 10 jours ; alors surviennent les accès intermittents quotidiens, tierce, quarte, rarement subintrants.

La fièvre tropicale, *dans sa forme bénigne et non cachectisante*, détermine des rechutes fébriles pendant une période moins longue que les paludismes tierce et quarte. Inoculé en même temps que ces deux derniers (juillet à novembre dans le Nord africain par exemple) il s'éteint dans un espace de 3 à 4 mois et souvent même beaucoup moins après le premier accès de fièvre. Ainsi, le paludisme tropical de l'Algérie et du Maroc provoque des rechutes en novembre, décembre, rarement en janvier, février, exceptionnellement en mars. Chez les paludéens infectés au cours de l'été et rapatriés en automne, la limite extrême des rechutes est le début de mars (Rieux). Encore à ce

1. H. Vincent. Recherches sur l'étiologie de la fièvre rémittente des pays chauds. *Archives de médecine et de pharmacie militaires*, 1900, n° 7.
2. Billet. Du paludisme à forme typhoïde. *Revue de médecine*, 1902, n° 12, p. 1019.

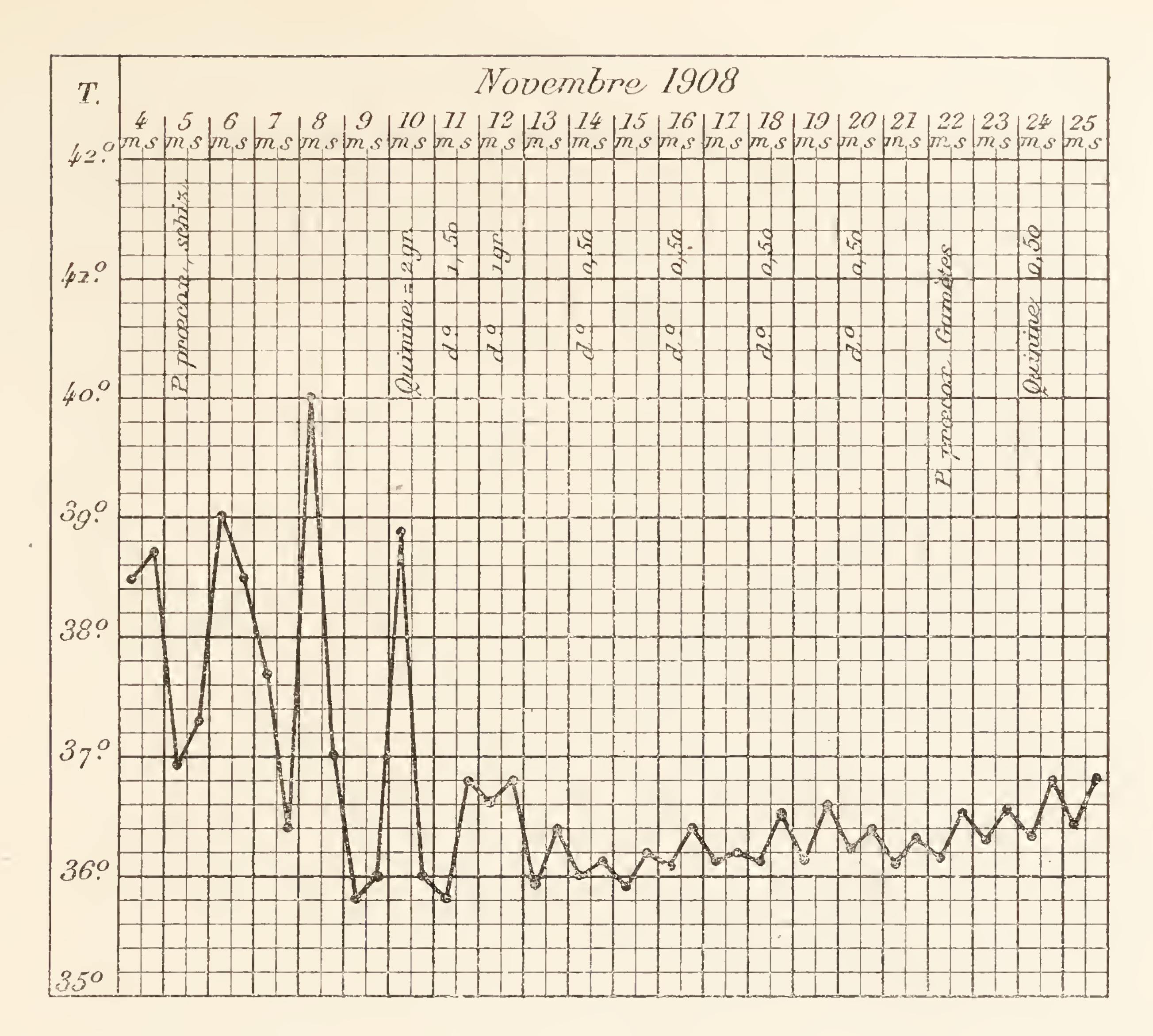


Fig. 32. — *Paludisme tropical, à P. præcox, d'invasion.* — Séjour en région palustre depuis un mois. Premier accès fébrile le 4 novembre. Type fébrile tierce. P. Præcox (schizontes) le 5, (gamètes) le 22 novembre. Quinine à courts intervalles. Apyrexie. (P. Hornus, Maroc.)

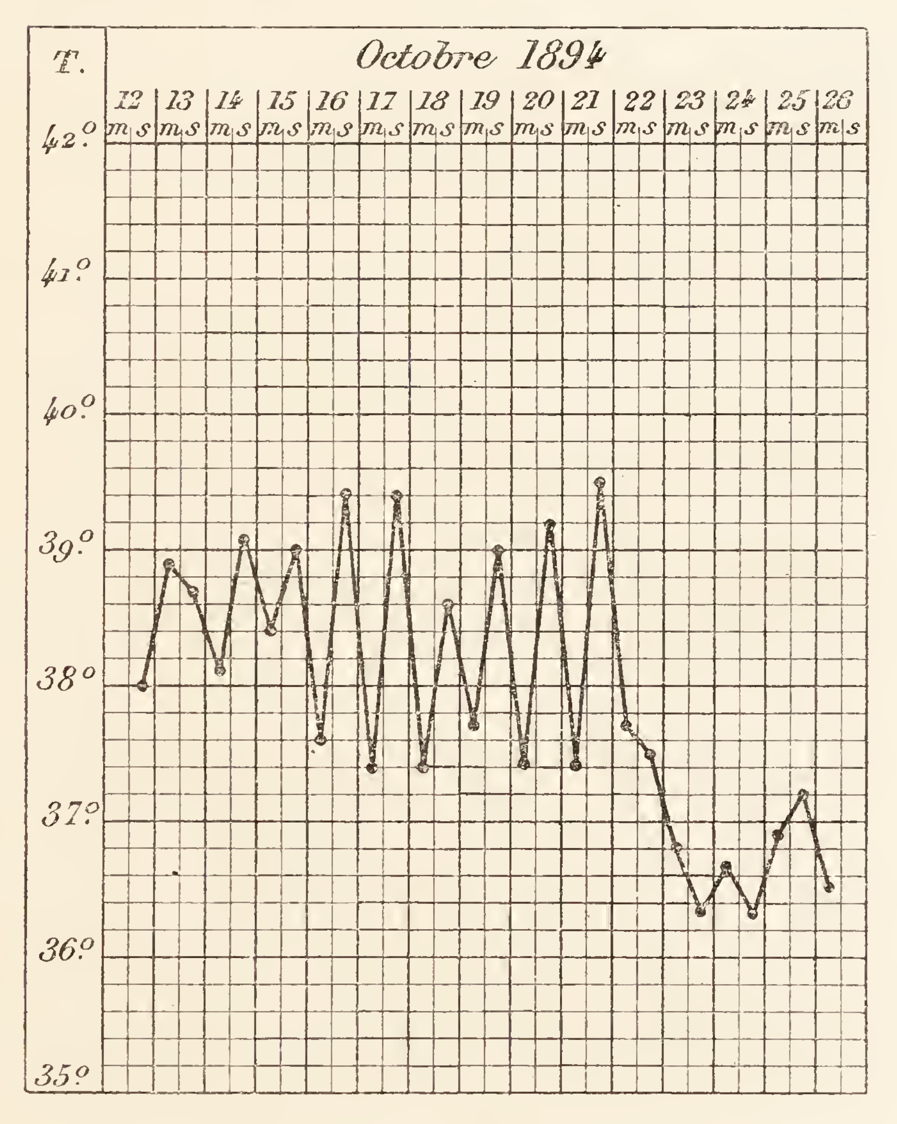


Fig. 33. — *Fièvre rémittente palustre.* Nombreux Plasmodium dans le sang. (H. Vincent.)

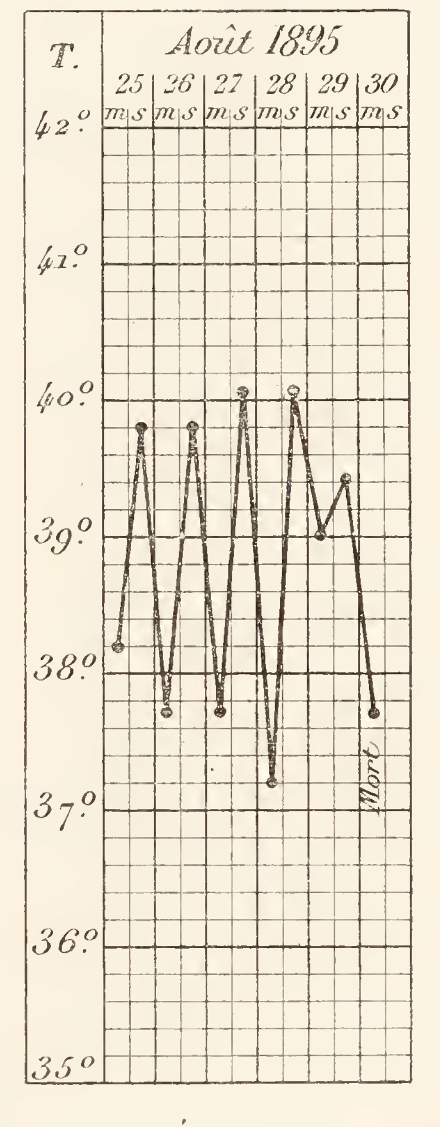


Fig. 34. — *Fièvre palustre grave, à type rémittent.* — Malade rapatrié de Madagascar. Mort au 10e jour. Nombreux Plasmodium dans le sang et la rate. (H. Vincent.)

H. Vincent et J. Rieux.

moment les accès sont-ils espacés, atténués et abrégés et la guérison peut même survenir quelquefois sans quinisation. C'est enfin à cette période tardive des manifestations du paludisme tropical que l'on peut constater le fait de trouver dans le sang des malades du P. præcox, alors que l'apyrexie demeure complète et que la guérison se maintient sans absorption de quinine.

2° **Relations de P. præcox avec le paludisme tropical.** — La relation de P. præcox ou immaculatum avec la fièvre dite tropicale ou estivo-automnale

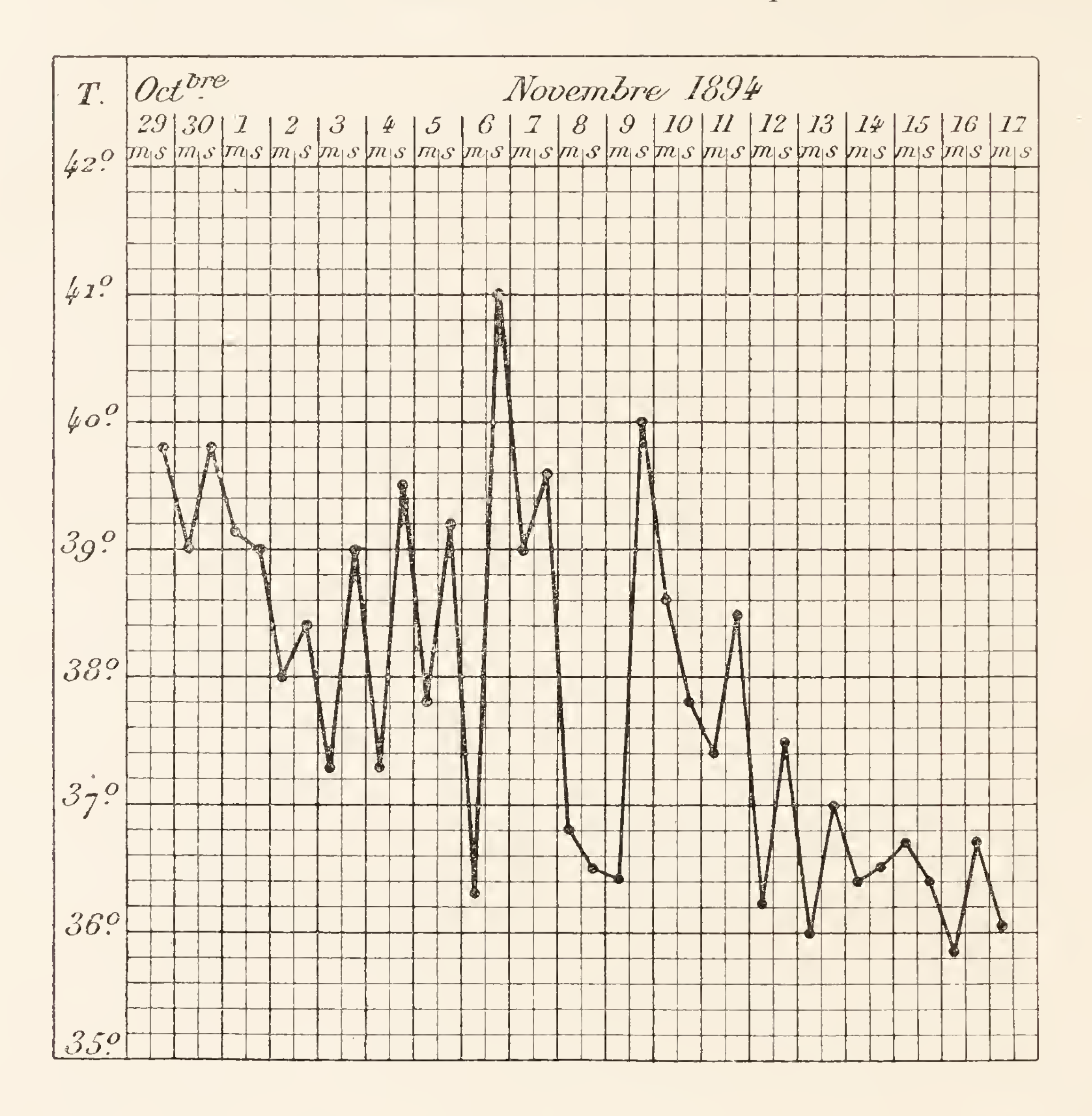


Fig. 35. — *Fièvre palustre rémittente, puis intermittente irrégulière.* — Nombreux Plasmodium dans le sang. (H. Vincent.)

est loin d'être aussi nette, aussi schématique que pour P. vivax ou P. quartanum. Nous envisagerons d'abord le cas des schizontes, puis celui des gamètes.

a) *Schizontes.* — Nous en connaissons la morphologie : les schizontes de P. præcox n'apparaissent dans le sang que sous la forme d'anneau, de dimension petite, moyenne ou grande, mais jamais supérieure à celle des schizontes jeunes de P. vivax ou de P. malariæ. On n'y trouve pour ainsi dire jamais de grandes formes plasmodiales, non plus que des formes en multiplication ou sporocytes. Ce complément de développement se fait dans les organes profonds : rate, foie, moelle osseuse; il échappe de ce fait à l'analyse. On ne peut dès lors opposer à la courbe thermique que ces petits schizontes en anneau plus ou moins jeunes et plus ou moins récemment éclos.

Quoi qu'il en soit, le P. præcox, dans ses rapports avec le paludisme

tropical, n'échappe pas à la règle commune à tout accès palustre : l'éclosion des mérozoïtes et la formation des schizontes correspond au début de

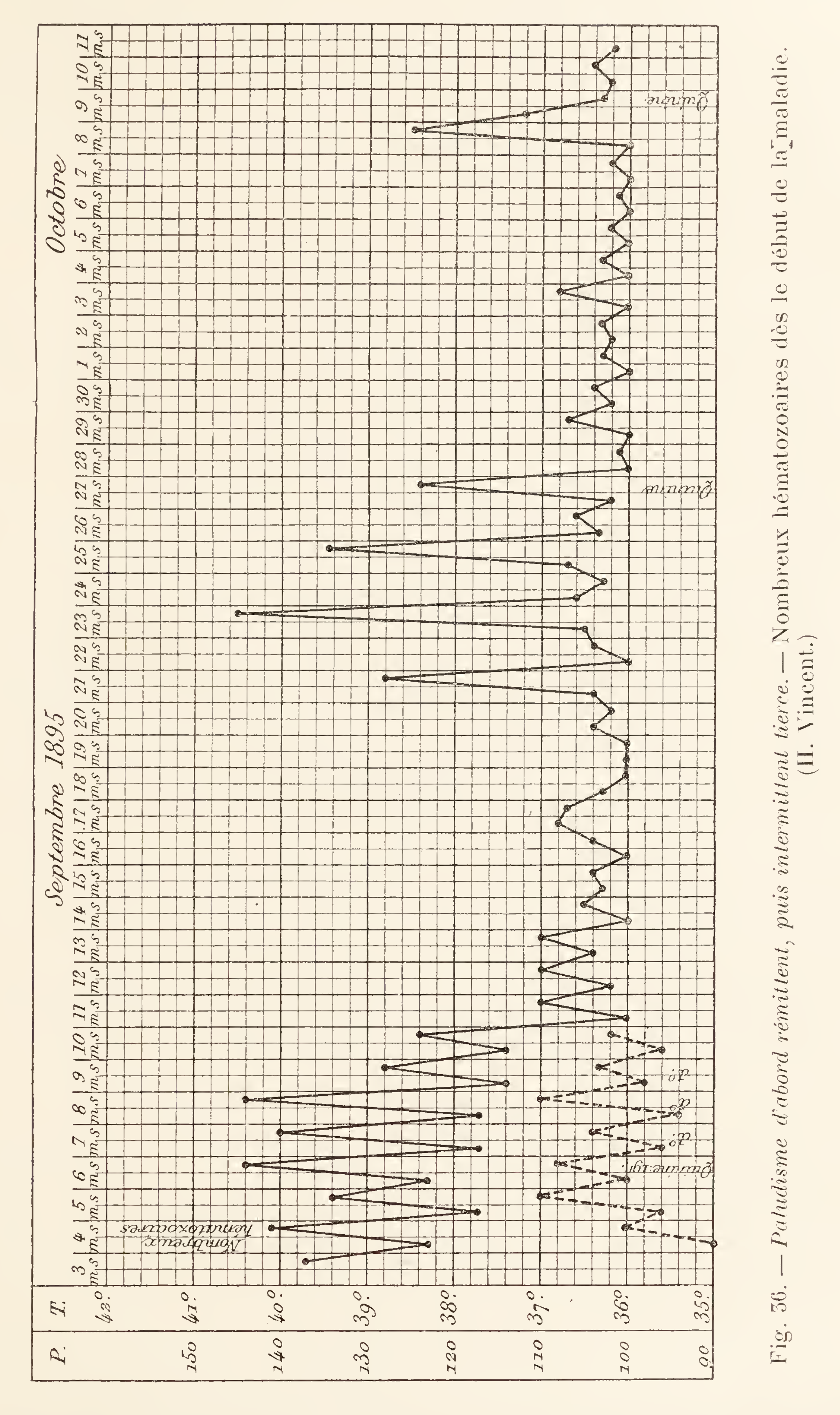


Fig. 56. — *Paludisme d'abord rémittent, puis intermittent tierce.* — Nombreux hématozoaires dès le début de la maladie. (H. Vincent.)

l'accès et à l'acmé de la fièvre. Cette éclosion se fait-elle environ tous les trois jours, on observe un accès du type quarte ; se fait-elle tous les deux jours, on observe un accès du type tierce ; a-t-elle lieu tous les jours, c'est

un accès du type quotidien qu'on observe. Ces accès quarte, tierce ou quotidien ne reproduisent pas le rythme absolu des mêmes accès dus à P. vivax et à P. quartanum; mais l'examen du sang est cependant parfois nécessaire pour reconnaître qu'ils sont sous la dépendance de P. præcox. Enfin si les éclosions de mérozoïtes se succèdent dans des intervalles plus courts que l'espace d'un jour, les accès fébriles se rapprochent, deviennent subintrants ou anticipants, la tendance à la fièvre continue s'affirme, le paludisme pseudo-continu, rémittent, se constitue.

Dès lors, si l'on s'en tient à un examen superficiel ou rapide, ce que l'on

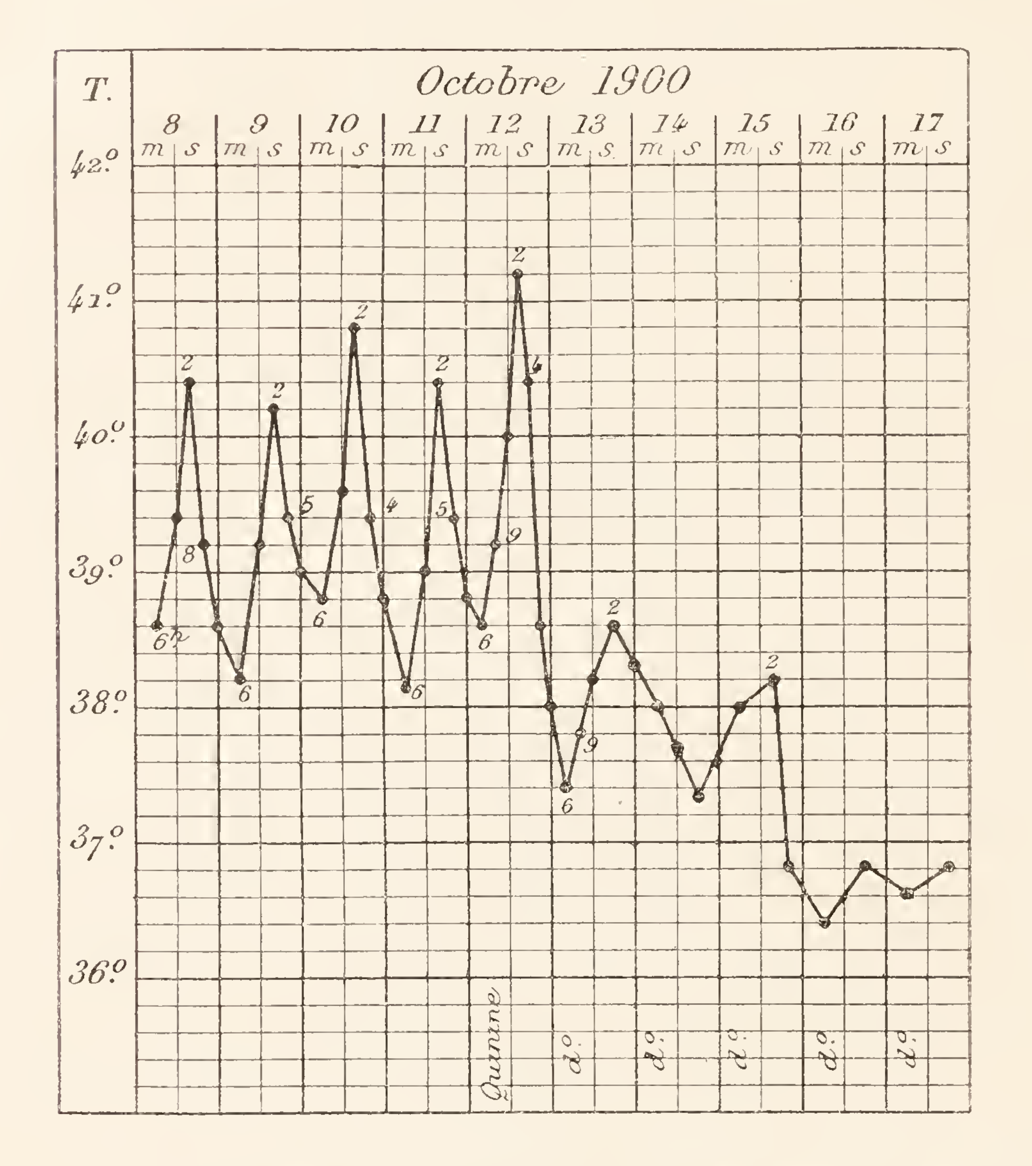


Fig. 37. — *Paludisme à paroxysmes quotidiens et phénomènes infectieux d'apparence typhoïde.* — P. præcox (schizontes jusqu'au 15, gamètes à partir du 13). (A. Billet.)

Fig. 38. — *Paludisme à forme subcontinue, pernicieuse et typhoïde.* P. præcox. (A. Billet.)

peut dire de la relation de P. præcox avec le paludisme tropical simple, c'est que, *pendant tout le cours de la manifestation fébrile et même avant et après elle, et quelle que soit sa forme, intermittente ou pseudo-continue*, on ne trouve dans le sang, comme éléments asexués, que de *petits schizontes en anneau*.

Dans le paludisme tropical simple et bénin, ces schizontes sont rarement très nombreux. Plus peut-être que pour le paludisme tierce ou quarte, il y a proportionnalité entre le nombre des schizontes et l'intensité de la fièvre; mais cela est surtout vrai au début et au milieu de l'infection tropicale: à la période terminale, on peut observer des accès fébriles assez intenses, alors que les schizontes sont d'une rareté très grande, et inversement, on peut

-observer des cas de paludisme latent où les schizontes sont présents dans le sang alors que la fièvre manque.

b) *Gamètes.* — Grâce à leur forme spéciale en croissant, les gamètes de P. præcox sont toujours facilement reconnaissables. Par conséquent, quand on les trouve, leur observation confirme le diagnostic d'infection paludéenne à P. prœcox.

Il convient toutefois d'ajouter qu'on ne les rencontre pas à tout moment de l'infection palustre du type tropical. Pendant le cours de la période aiguë fébrile, d'invasion ou de rechute, ils sont très souvent fort rares et même absents. C'est surtout au moment de la défervescence et pendant la convalescence, après le début de la quinisation, qu'on les rencontre. Ils sont, en général, d'abord mélangés aux schizontes, puis apparaissent seuls dans les examens. A ce moment l'apyrexie est confirmée ; ils sont parfois longs à disparaître, même après une quinisation prolongée. Dans l'infection tropicale bénigne leur nombre est peu considérable. A la fin de cette infection ils deviennent très rares, mais il est exceptionnel qu'on n'en trouve pas. Leur nombre est plus considérable quand l'infection est profonde.

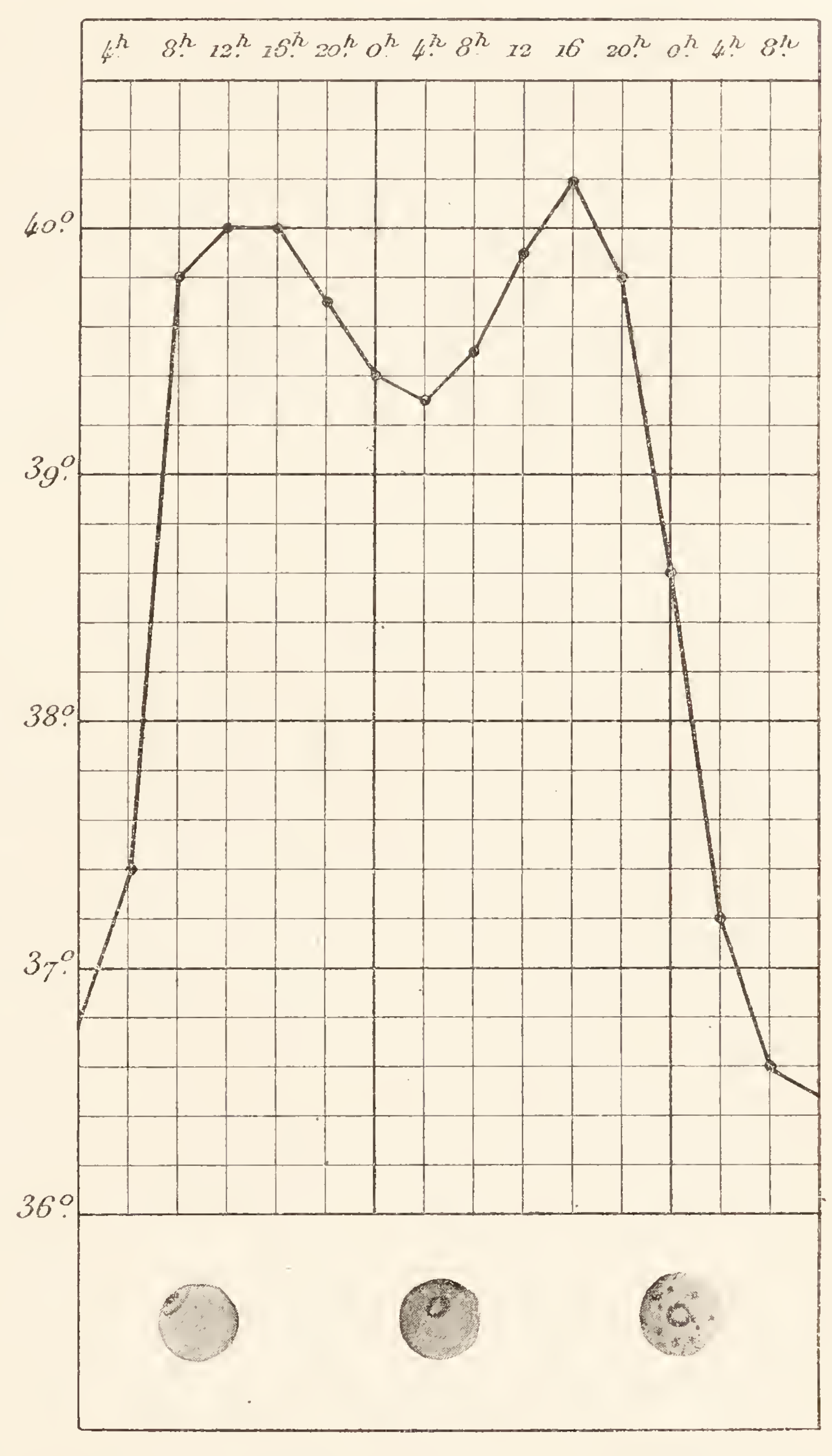


Fig. 39. — Schéma représentant l'évolution parallèle de la température et de la schizogonie dans un accès tropical bénin, à P. præcox.

B) **Paludisme tropical associé ou mixte.** — Le paludisme tropical que nous venons d'étudier est dû à la seule action de P. præcox. Il arrive qu'à l'action de ce P. præcox s'ajoute celle de l'une des deux autres espèces : P. vivax ou P. malariæ. Le paludisme devient ainsi dû à l'association de P. præcox + P. vivax, ou à celle de P. præcox + P. quartanum. Cette association paraît variable selon les régions. La première est certainement la plus fréquente. C'est celle qui servira de base à notre description.

L'association du paludisme tierce et tropical, controlée par les examens du sang, peut se manifester selon deux manières différentes : 1° ou bien les manifestations fébriles, tropicale d'une part, tierce bénigne (ou quarte) de

l'autre, se font à des dates plus ou moins éloignées, mais séparées ; 2° ou

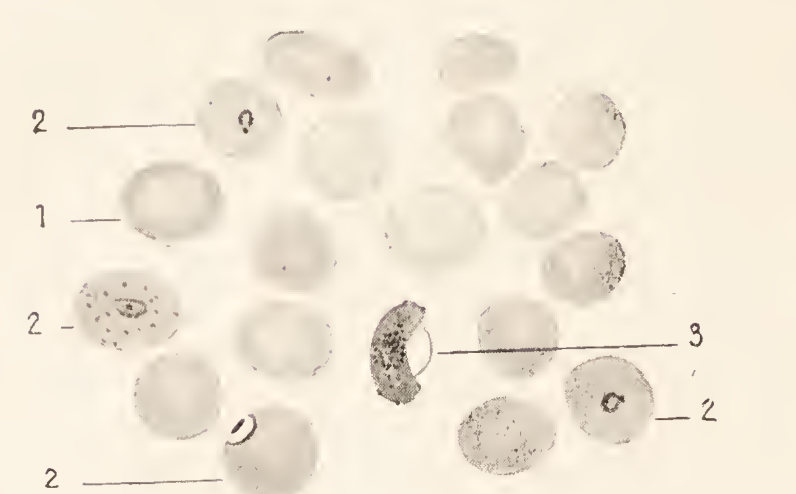


Fig. 40. — *Sang dans le paludisme tropical, à P. præcox;* aspect habituel pendant la période fébrile. — 1, hématie normale ; 2, hématies contenant des schizontes jeunes, mais d'évolution plus ou moins avancée; l'une d'elle renferme des grains de Maurer; 3, macrogamète.

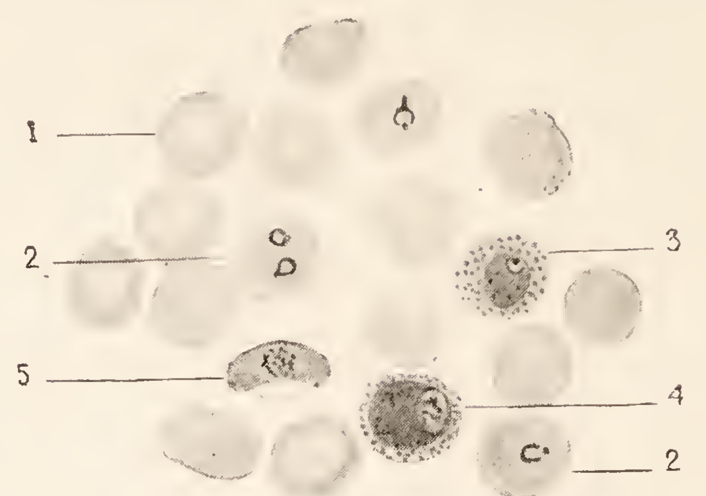


Fig. 41. — *Sang dans le paludisme associé (tierce + tropical), à P. præcox + P. vivax.* — 1, hématie normale ; 2, hématie contenant des schizontes jeunes du type præcox, mais pouvant appartenir aussi à P. vivax; 3, hématie contenant un schizonte de P. vivax, âgé de 24 heures environ; 4, macrogamète de P. vivax; 5, macrogamète de P. præcox.

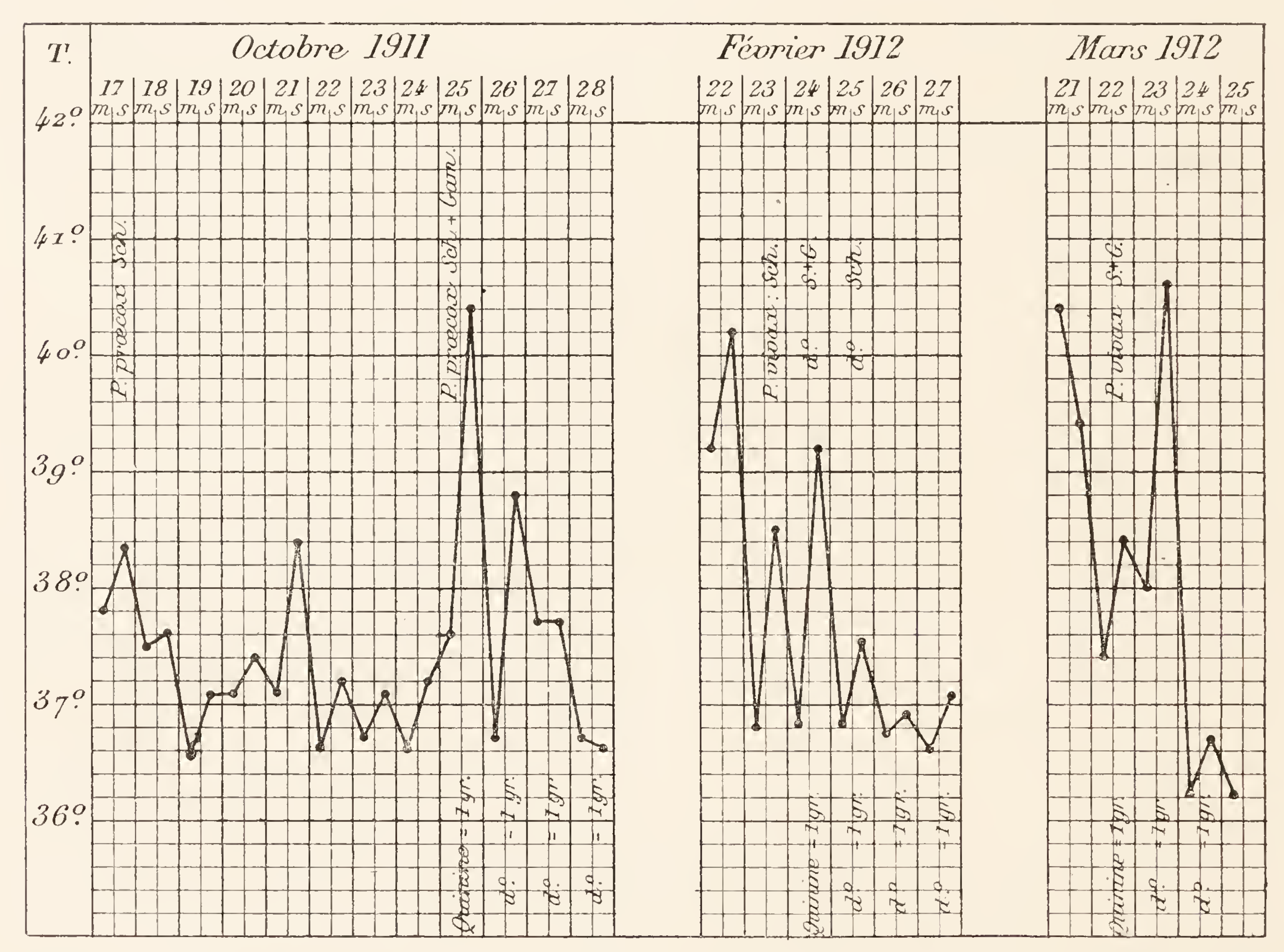


Fig. 42. — *Paludisme mixte ou associé, tropical + tierce, P. præcox + P. vivax, mais à manifestations séparées et éloignées.* — Infection première en septembre 1911, au Maroc. Rechute en octobre. Type fébrile intermittent irrégulier. P. præcox (schizontes) le 17, (gamètes) le 25 octobre. Quinine le 25; apyrexie. Rechutes en janvier, puis en février et mars 1912. Type fébrile double-tierce et tierce. P. vivax. Quinine.

bien elles se superposent. Ajoutons que dans tous les cas, il s'agit de paludisme de rechute.

1° **Paludisme associé à manifestations séparées.** — Ces cas s'observent

assez fréquemment. Pendant la saison estivo-automnale, on observe du paludisme tropical simple tel qu'on l'a décrit, avec P. præcox dans le sang : *des examens répétés ne permettent pas de déceler la présence de P. vivax ou P. quartanum*; les caractères cliniques sont ceux du paludisme tropical. Puis, dans la saison hiberno-vernale suivante, toute manifestation du type tropical cesse et P. præcox disparaît du sang; en revanche les accès tierce et double-tierce se manifestent avec, comme substratum hématologique,

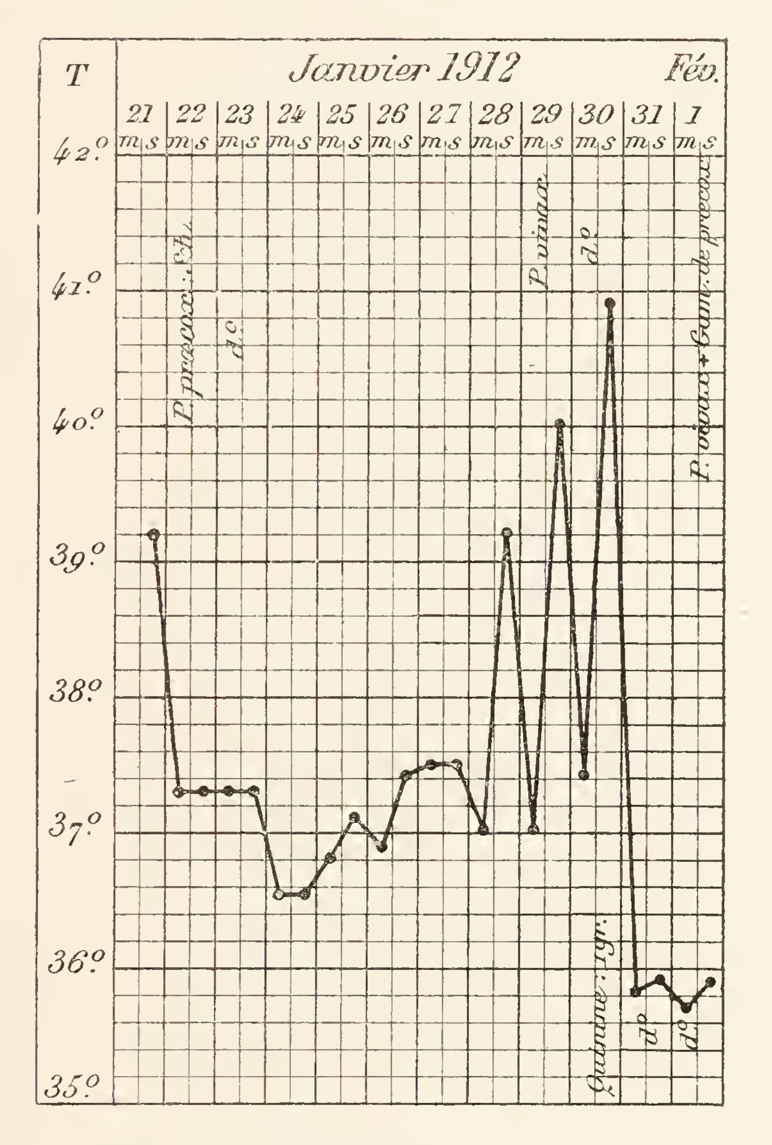


Fig. 43. — *Paludisme mixte ou associé de rechute, tropical + tierce, P. præcox + P. vivax, à manifestations séparées et rapprochées.* — Infection première en août 1912, au Maroc. Rechutes fréquentes du type quotidien. Rechute en janvier. Premier accès le 21. P. præcox le 22 et 23. Apyrexie spontanée jusqu'au 28. Accès double-tierce à P. vivax le 28, 29 et 30. Quinine le 30. Apyrexie. (Rieux.)

Fig. 44. — *Paludisme mixte ou associé, tierce + tropical, P. vivax + P. præcox, à intervalle séparé et rapproché.* — Infection première en août 1912. D'abord accès tierces légers, à P. vivax, les 19, 21 et 23 janvier 1913; quinine 1,60 en injection. Puis accès intermittents irréguliers à P. præcox du 2 au 4 février 1913; quinine 1 gramme. Apyrexie. (Rieux.)

les schizontes et les gamètes de P. vivax. Au lieu de tierce ce peut être la quarte.

2° **Paludisme associé proprement dit ou mixte.** — Ici les deux modalités de paludisme : tropical et tierce, se superposent. C'est le vrai paludisme associé. Quand l'infection mixte qu'il représente est encore récente, les malades se présentent avec une anémie profonde et une splénomégalie accentuée. La fièvre offre le type irrégulier du paludisme tropical pur. Le sang révèle en nombre parfois considérable les schizontes et les gamètes semi-lunaires de P. præcox, et à côté d'eux les schizontes et les gamètes de P. vivax. A cause de la gravité de l'infection, les malades sont généra-

lement fortement quininisés. Si l'on suit ces malades et qu'on opère sur eux de fréquents examens du sang, on voit, avec l'amélioration de l'état général, disparaître les hématozoaires. Les schizontes et les gamètes de P. vivax dégénèrent et disparaissent les premiers. Les schizontes et ces gamètes de P. præcox persistent plus longtemps. C'est sans doute pour ces raisons d'inégale vitalité que la *symbiose* des deux espèces de Plasmodium

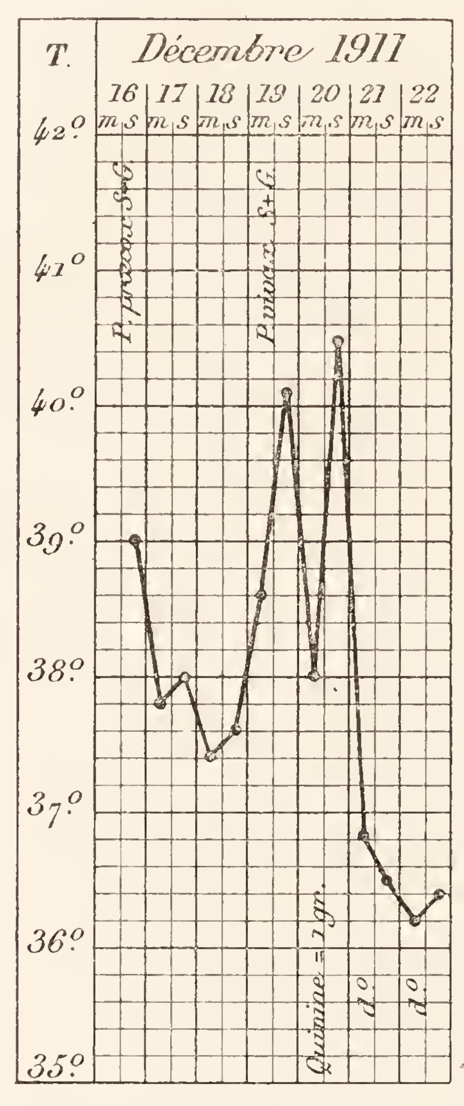


Fig. 45. — *Paludisme mixte ou associé, de rechute, tropical + tierce, à P. præcox + P. vivax, à manifestations séparées et rapprochées.* — Première infection en juillet 1911, au Maroc. Rechutes fréquentes. Rechute le 16 décembre. Premier accès le 25, à P. præcox (schizontes + gamètes). Deuxième accès le 19-20, type double-tierce, à P. vivax. Quinine le 20. Apyrexie. (Rieux.)

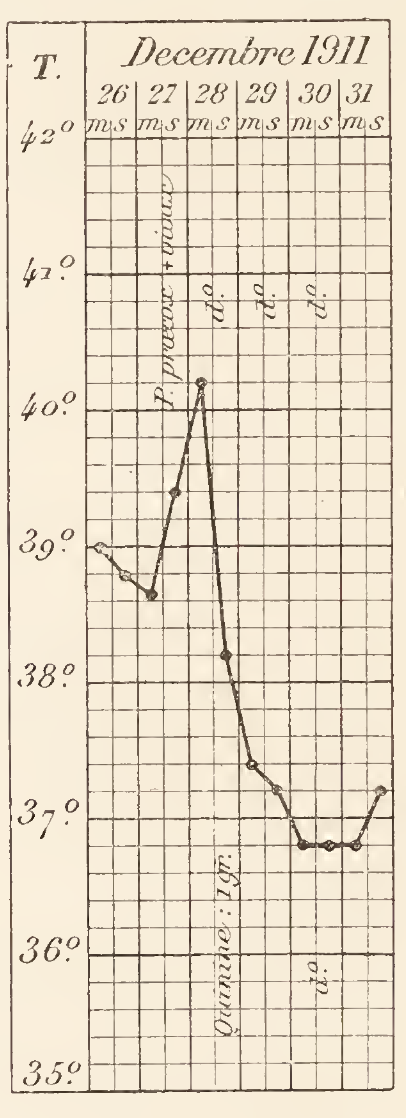


Fig. 46. — *Paludisme mixte ou associé, tropical + tierce, à P. præcox et vivax évoluant simultanément.* — Infection première en octobre 1911, au Maroc. Rechute en décembre. Type fébrile pseudo-continu. P. vivax + P. præcox dans tous les examens de sang. Quinine par doses fractionnées de 0,25 toutes les 6 heures à partir du 28 à midi. Apyrexie le 30. (Rieux.)

s'observe si rarement dans le paludisme mixte en comparaison de leur *succession*.

La même observation peut se faire dans le paludisme mixte de date ancienne. La fièvre est encore du type tropical, irrégulière, mais l'atteinte de l'organisme est moins profonde.

Enfin la même association se retrouve dans le paludisme chronique avec cachexie ; nous y reviendrons à propos de cette forme spéciale de paludisme.

V. **Paludisme pernicieux**. — Le paludisme pernicieux est désigné le plus souvent sous le terme d' « accès pernicieux ». Il s'agit, en effet, d'accidents si graves « que la mort est imminente, et même presque certaine

au troisième ou au quatrième accès pernicieux, lorsqu'on ne les arrête pas dans leur marche » [Maillot (1)]. Enfin leur caractère vraiment dramatique en fait bien quelque chose de spécial dans le tableau général de la malaria.

1° **Etude clinique.** — Comme le fait justement remarquer A. Laveran (2), les accès pernicieux ne se séparent pas des fièvres palustres ordinaires; elles sont seulement *graves* et *en général compliquées*. Il existe dès lors toutes les transitions, entre ces fièvres pernicieuses et les fièvres palustres ordinaires; mais on ne doit donner le terme de pernicieux qu'aux « accidents

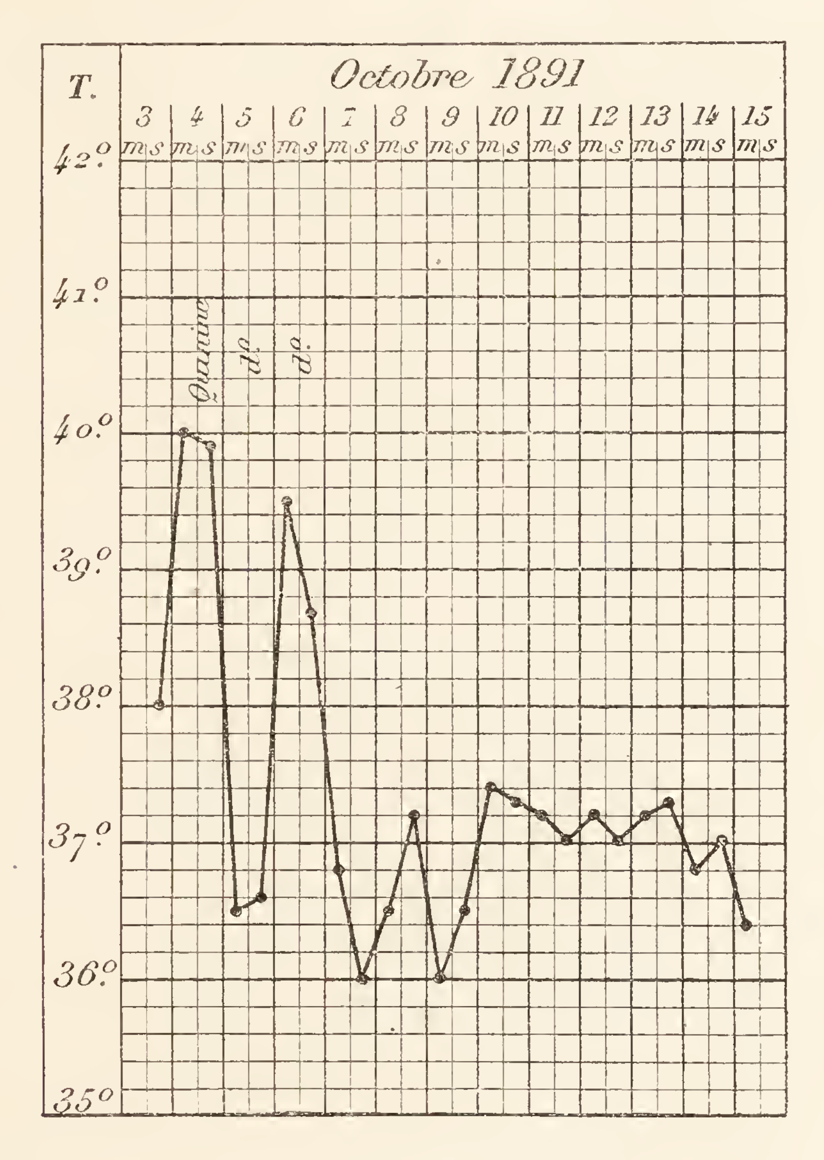


Fig. 47. — *Accès pernicieux à forme délirante.* — Nombreux hématozoaires. Guérison. (H. Vincent.)

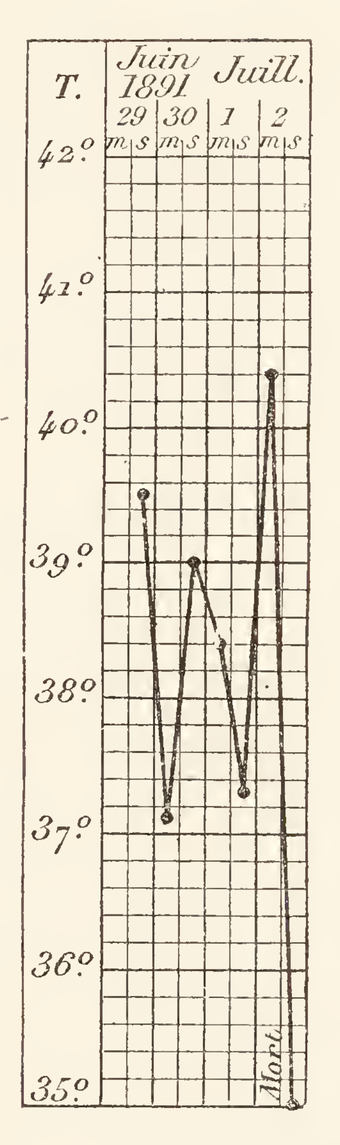


Fig. 48. — *Accès pernicieux.* — Mort au 5e jour. (H. Vincent.)

graves pouvant entraîner rapidement la mort et relevant directement de l'infection palustre ».

Les accès pernicieux ne sont pour ainsi dire jamais la première manifestation paludéenne d'invasion; ils surviennent plus ou moins longtemps après l'inoculation de la malaria; ce sont donc des accidents secondaires, des accidents *de rechute.* Il est rare que, quand ils se produisent, ils montrent d'emblée un caractère de gravité exceptionnelle; la période pernicieuse est précédée d'une phase de prodromes, qui ne sont en général que des manifestations palustres banales (accès intermittent, ou fièvre continue). Mais celles-ci peuvent être très courtes ou à peine ébauchées; la perniciosité peut alors se montrer chez le malade avec une soudaineté extraordinaire. Tous les auteurs sont unanimes à reconnaître au paludisme pernicieux

1. Maillot. *Loc. cit.*, p. 27.
2. A. Laveran. *Loc. cit.*, p. 264.

des causes prédisposantes, les unes individuelles : alcoolisme, surmenage, maladie intermittente, lésion viscérale (rein), insuffisance de soins et en particulier de quinisation; les autres climatiques : surtout la chaleur excessive (sirocco en Algérie). On a parfois invoqué le froid inaccoutumé. On peut incriminer enfin la multiplicité de piqûres infectantes par des anophèles contaminés, provoquant ainsi une sorte de sommation infectieuse et l'envahissement brusque du sang par une quantité considérable de Plasmodium. Cette infection massive frappant le système nerveux central est la raison dominante de l'accès pernicieux.

Quand l'accès pernicieux est déclaré, le malade présente une fièvre

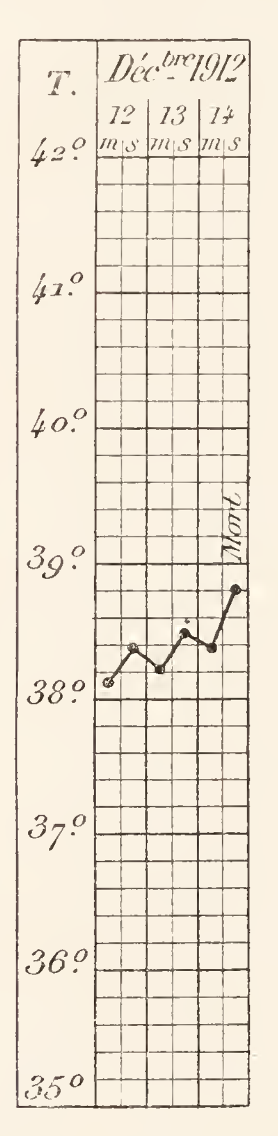


Fig. 49. — *Accès pernicieux à forme comateuse.* (Rieux.)

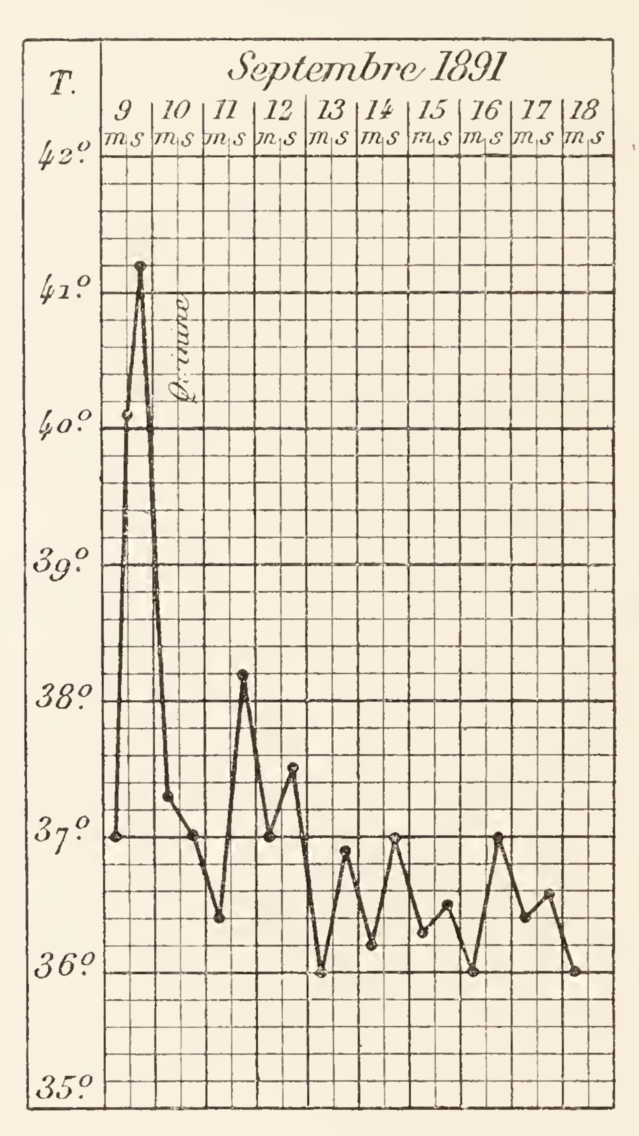


Fig. 50. — *Accès pernicieux à forme comateuse.* — Injections de chlorhydrate de quinine. Guérison. (H. Vincent.)

presque toujours continue, avec de très rares et brèves rémissions. La fièvre est souvent élevée, atteignant 41°; mais elle peut osciller aussi entre 38° et 39° sans que la gravité de l'affection en soit diminuée; la température peut être voisine de la normale, 37°, 7 par exemple (H. Vincent). On a signalé enfin des accès pernicieux avec hypothermie; mais, comme le dit A. Laveran, il est vraisemblable que dans ces cas la fièvre existait au début de l'affection.

Les autres symptômes communs à tous les accès pernicieux sont ceux de l'impaludisme : splénomégalie plus ou moins considérable, mais constante, teinte bistrée des téguments, bouffisure des traits, etc.

Les accès pernicieux ont été divisés selon la prédominance d'un symptôme clinique : coma, délire, algidité, sueurs profuses, diarrhée cholériforme, plus rarement gastralgie, dyspnée, convulsions. De là, un certain

nombre de types cliniques d'accès pernicieux : accès *comateux*, *délirant*, *algide*, *diaphorétique*, *cholériforme*, plus rarement *dyspnéique*, *gastralgique*, *convulsif*. On comprenait autrefois dans le même groupe la fièvre bilieuse hémoglobinurique ; mais cette affection est aujourd'hui séparée du groupe paludisme proprement dit.

Les plus graves des accès pernicieux sont les accès comateux, délirants, cholériforme et algide. Le malade atteint d'accès comateux ou à forme cérébrale, est souvent amené à l'hôpital en plein coma, il est pâle, les yeux habituellement clos, les traits inertes ou contractés. Il ne répond à aucune question, il pousse des cris inarticulés ; il présente de l'incontinence des urines et des fèces ; il a souvent de la diarrhée. Les pupilles sont dilatées, réagissant mal à la lumière ; les membres sont inertes ; la respiration est régulière, sans Cheyne-Stockes ; le pouls est assez vibrant et bat entre 100 et 120. On peut constater de l'hypertension du liquide céphalo-rachidien ; on peut trouver enfin de l'œdème léger des extrémités. Le coma est parfois incomplet ; l'accès est dit alors « soporeux ». La mort est fréquente dans ces cas, en dépit d'une quinisation héroïque ; elle peut survenir alors rapidement, en une ou trois heures. Mais, sous l'influence du traitement, la guérison peut survenir parfois avec une rapidité surprenante.

L'accès délirant, fréquent chez les alcooliques, ressemble à un accès de delirium tremens ; cette variété n'est souvent que prémonitoire et, dans les cas graves, aboutit au coma ; l'accès délirant se transforme en accès comateux. Parfois aussi le délire peut être léger et calme et rien ne ferait penser à l'accès pernicieux si l'examen du sang n'en apportait la preuve (H. Vincent).

L'accès cholériforme offre la symptomatologie du choléra : diarrhée profuse, aqueuse, bilieuse, sans grains riziformes, vomissements, crampes, refroidissement et cyanose, facies péritonéal, pouls filiforme. Ces signes sont liés à une insuffisance surrénale aiguë qui suffirait à elle seule, en dehors de l'infection sanguine, à faire la perniciosité de l'accès.

L'accès algide rappelle cliniquement le collapsus cardiaque aigu ou le « choc hémoclasique » (P. Abrami) ; le malade, en pleine connaissance, entre en état d'adynamie profonde avec cyanose, refroidissement des extrémités, chute de la température, hypotension artérielle extrême et insuffisance cardiaque rapide.

La guérison d'un accès pernicieux peut laisser chez le malade une certaine prédisposition à une rechute d'accès pernicieux. A. Laveran a cité le cas d'un malade qui eut successivement une continue palustre grave avec état typhoïde, un accès gastralgique avec gastrorrhagie et quelque temps après, un accès soporeux. Le clinicien doit donc surveiller de près la convalescence d'un accès pernicieux et traiter énergiquement le malade pour éviter la rechute.

Quant à la forme clinique des accès pernicieux, il est difficile de l'expliquer autrement que par des raisons de moindre résistance d'un organe ou d'un système. C'est l'explication admise par A. Laveran, quand il dit : « L'accès pernicieux révèle le point faible de l'organisme. »

2° **Relation du plasmodium avec le paludisme pernicieux**. — Il est un

fait d'observation presque général, c'est que les accès pernicieux sont sous la dépendance de P. præcox. C'est, en effet, ce Plasmodium que l'on trouve dans le sang des malades atteints de cette forme grave de paludisme. Avec l'absence de chronicité de son évolution et les éclosions précipitées de ses mérozoïtes, l'invasion de l'organisme par cet hématozoaire peut être telle qu'elle met rapidement cet organisme en danger. *On peut craindre l'accès pernicieux et le tenir même pour virtuel, quand la multiplication de P. præcox est déjà telle qu'on trouve un schizonte pour 20 à 25 hématies, ce qui représente environ 200 000 P. par millimètre cube de sang.*

Une fois l'accès constitué, le sang fourmille de schizontes : on en trouve parfois dans une hématie sur 10, sur 5, sur 2 ; quelques hématies contiennent deux et même trois schizontes. Ceux-ci sont très souvent juxta ou para-globulaires ; mais ils occupent aussi le milieu de l'hématie. La vésicule nutritive est généralement très apparente ; le protoplasme l'est moins, réduit qu'il est à un mince filet basophile ; la chromatine nucléaire se présente en grain arrondi, en fin filament courbe ou rectiligne ; le grain est assez souvent double et Mannaberg a pensé que la multiplicité extrême des shizontes pouvait s'expliquer par une scissiparité de ces éléments au milieu des globules.

En réalité, la multiplication des schizontes de P. præcox se fait, dans l'accès pernicieux, comme dans le paludisme tropical, c'est-à-dire par schizogonie complète ; mais la déhiscence des mérozoïtes, se faisant dans les organes centraux, échappe ainsi à l'examen du sang périphérique. Nous pouvons même ajouter que c'est également dans les capillaires des organes centraux que les mérozoïtes parasitent les hématies et deviennent des schizontes. Si considérables, en effet, que soient ces derniers dans le sang des capillaires périphériques, on ne constate que rarement à côté d'eux des mérozoïtes libres. Les hématies contenant un schizonte central contiennent autour de lui des taches de Maurer. Ces grains apparaissent plus rapidement au cours de ce paludisme tropical, que dans le même paludisme bénin.

Comme signe confirmatif de la présence de P. præcox, dans l'accès pernicieux, on trouve, à côté des schizontes, les gamètes en croissant si caractéristique de ce P. Les gamètes sont généralement peu nombreux, quelquefois même très rares, en comparaison surtout de la multitude des schizontes ; les deux sexes y sont représentés, mais les macrogamètes l'emportent en nombre sur les microgamétocytes.

Les P. vivax et quartanum ne semblent pas à eux seuls capables de créer la perniciosité du paludisme. Rien ne s'oppose *a priori* à leur association à P. præcox pour les créer. L'étude plus étendue du sang dans les accès pernicieux permettra sans doute de le savoir.

VI. ***Paludisme chronique avec cachexie.*** — Dans cette modalité du paludisme, la maladie est devenue chronique ; elle aboutit à un syndrome particulier qu'on nomme « cachexie palustre ». Celle-ci est le degré le plus avancé de l'infection chronique qui débute par la simple anémie avec teinte terreuse plus ou moins accentuée des téguments.

1° **Etude clinique.** — Les conditions favorables à la production de la cachexie palustre sont : d'une part, l'infection profonde et multipliée, la surinfection, si l'on veut ; de l'autre, l'absence ou tout au moins l'insuffisance de quinisation. Ces conditions sont telles qu'elles ne peuvent intéresser que certaines catégories d'individus. Tels sont d'abord les indigènes des pays à malaria, qui, par ignorance, par incurie et souvent par éloignement d'un centre médical, y sont prédisposés. Parmi eux les enfants, insuffisamment surveillés et mal vêtus, paient un lourd tribut à la cachexie palustre. Les indigènes, infectés une année, peuvent l'être de nouveau l'année suivante et cette accumulation annuelle des inoculations prépare,

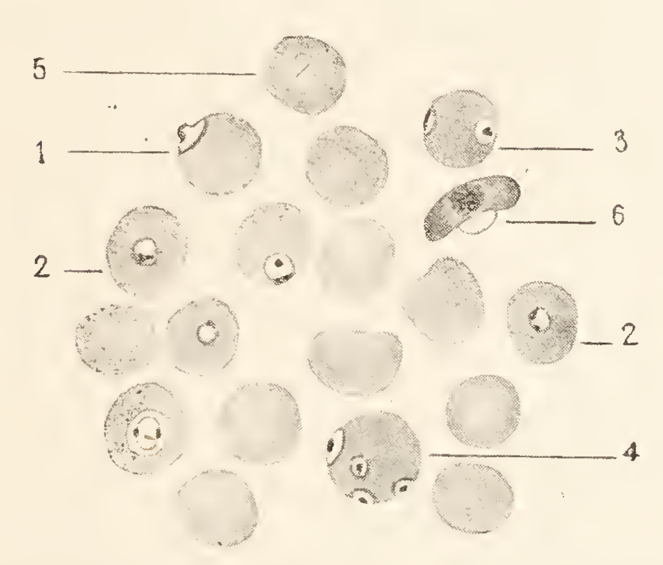


Fig. 51. — *Sang dans l'accès pernicieux; infection par P. præcox.* — 1, hématie contenant un schizonte paraglobulaire ; 2, hématie contenant un schizonte ; 3, hématie contenant deux schizontes ; 4, hématie contenant quatre schizontes ; 5, hématie normale ; 6, macrogamète. (V. aussi fig. 5 de la planche II.)

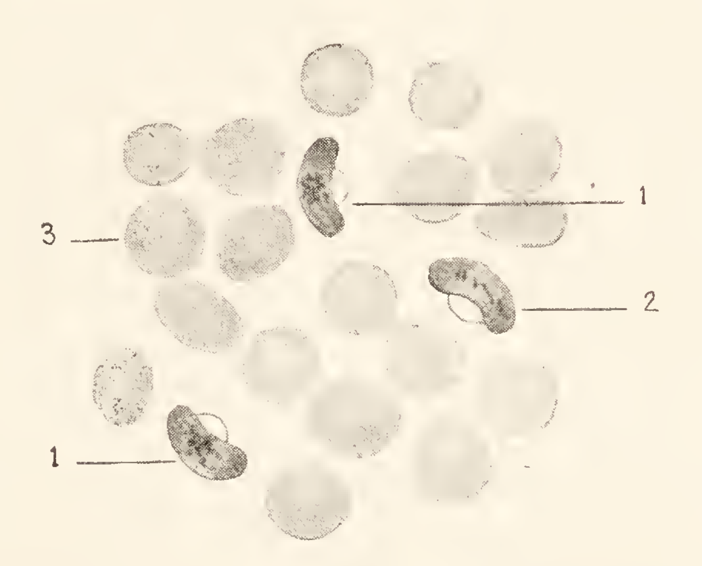


Fig. 52. — *Sang dans le paludisme chronique avec cachexie. Infection par P. præcox.* — 1, macrogamète ; 2, microgamétocyte ; 3, hématie normale. Cette figure représente le sang en dehors des poussées de paludisme aigu. Les autres altérations du sang, en particulier des hématies (hématies à grains basophiles, poïkylocytes, etc.) n'y sont pas représentées.

aussi bien que les inoculations rapprochées, au paludisme chronique et à la cachexie.

Les Européens qui habitent les pays palustres sont, en général, moins exposés que les indigènes à la cachexie palustre. Les colons, cependant, suivent un mode de vie assez peu différent de celui des autochtones et peuvent dès lors être atteints de cachexie palustre. Dans l'armée coloniale, le paludisme chronique est assez rare à cause des mesures prises contre l'infection paludéenne. Certains soldats cependant la présentent, ce sont ceux qui occupent des postes insalubres et éloignés, ou qui même à plusieurs années d'intervalle retournent dans les pays palustres ; ce sont enfin, comme nous en avons vu quelques exemples, les déserteurs en pays palustre, qui, abandonnés, misérables et privés de traitement spécifique, contractent très souvent une malaria grave.

Les conditions qui président à la cachexie palustre, comme aux accès pernicieux sont : alcoolisme, surmenage, surinfection, insuffisance du traitement quininé, lésions viscérales, entérite chronique, insuffisance hépatique, etc. Les rapports sont, du reste, assez étroits entre la cachexie et

l'accès pernicieux et, s'il est rare qu'un cachectique succombe à un accès pernicieux, il est assez fréquent que la cachexie soit la conséquence d'un accès pernicieux non mortel chez un sujet mal soigné.

Le malade atteint de cachexie palustre se présente sous un aspect peu variable. Il est affaibli et amaigri: le moindre effort éveille la dyspnée. Son facies est pâle, bouffi, *terreux* et sur ce fond tranche généralement la blancheur bleuâtre des sclérotiques dans les orbites excavés. L'anémie est très marquée. les hémorragies assez fréquentes. Les fonctions digestives sont affaiblies : la langue est sèche, l'inappétence à peu près complète. Les téguments. surtout ceux du thorax et de l'abdomen, sont secs, ridés, flétris. En raison de l'hypertrophie du foie et de la rate, et aussi de l'ascite très fréquente, quoique peu abondante, le ventre est ballonné, douloureux sur le flanc et l'hypocondre gauches; il existe souvent de la diarrhée, parfois dysentériforme; le foie est parfois très hypertrophié, sensible à la palpation; l'ictère est assez rare : la *rate est dure*, *douloureuse*, *toujours augmentée de volume* : son hypertrophie est variable; chez l'enfant elle est généralement plus considérable que chez l'adulte. Chez celui-ci la rate déborde en moyenne de deux à quatre travers de doigt le rebord gauche des fausses côtes; elle peut arriver au niveau de la ligne blanche : plus rarement encore elle remplit, à la manière de la rate myéloleucémique, toute la moitié gauche de l'abdomen. La consistance de l'organe est dure, le bord antérieur est tranchant : la douleur est pour ainsi dire constante, spontanément et à la pression, au moment des exacerbations thermiques. Elle est due à la sensibilité propre de l'organe lésé et aussi à la périsplénite qui accompagne souvent l'hypertrophie de la rate.

Le cœur est généralement rapide, la tension sanguine faible; on constate des souffles anémiques à la base du cœur, au niveau des vaisseaux du cou et des globes oculaires. La fonction urinaire est généralement peu troublée; il existe quelquefois de la polyurie et l'albuminurie n'est pas exceptionnelle. L'appareil pulmonaire ne présente, sauf complication de tuberculose, que de la congestion hypostatique. Les malades accusent une lassitude générale et une profonde apathie aussi bien physique qu'intellectuelle et qui n'a d'égale que celle des addisoniens. Les œdèmes sont fréquents, soit sous forme de bouffissure de la face et des extrémités, soit sous forme d'anasarque plus ou moins général.

La température des cachectiques palustres est généralement au-dessous de la normale. Mais il est des exceptions à cette règle. Les cas ne sont pas rares où la température rectale est un peu au-dessus de la normale, se rapprochant de 38° et l'atteignant même. Enfin les individus atteints de cachexie palustre montrent, à des moments plus ou moins éloignés ou rapprochés, des accidents fébriles aigus, qui peuvent revêtir comme toute fièvre palustre, le type intermittent (quotidien, tierce ou irrégulier) ou continu. La courbe 55 que nous donnons dans son entier est une excellente démonstration de ce fait. Il est remarquable enfin que les poussées fébriles surviennent parfois chez les cachectiques palustres sans qu'ils s'en aperçoivent, car les stades, si bien différenciés d'habitude, de frisson, chaleur et sueurs n'existent pas.

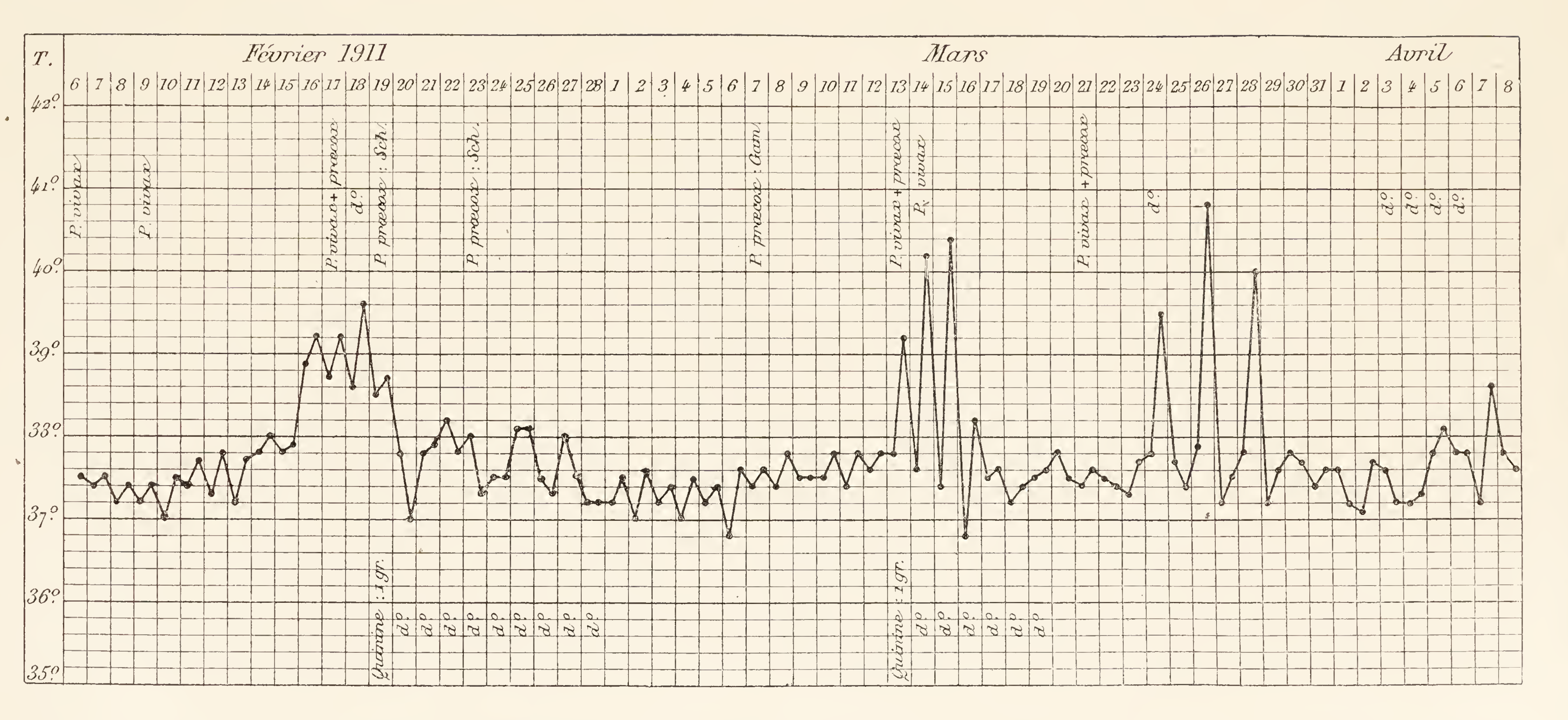


Fig. 55. — *Paludisme chronique avec cachexie. Accès aigus intercurrents. Association de P. vivax et de P. præcox, de paludisme tierce et tropical.* — Infection initiale en août 1910, au Brésil (Fleuve des Amazones). Vu en pleine période cachectique en février 1911. Anémie. Hypoglobulie. Leucopénie. Splénomégalie. Évolution simultanée de P. vivax et de P. præcox. Cependant prédominance de P. præcox pendant l'accès du type continu du 16-20 février, et prédominance de P. vivax pendant les accès tierce ou double-tierce de mars. Plasmodium variant de 100-400 par mmc. pendant les périodes apyrétiques; de 1000-4000 pendant les accès aigus. (Rieux.

La cachexie palustre peut durer assez longtemps. La période la plus importante de son évolution est l'année qui suit l'inoculation malarique et les accidents initiaux : c'est pendant cet espace de temps et, en particulier, pendant le premier semestre, que se déclarent les accès aigus et les accès pernicieux.

Sous l'influence de la médication appropriée, du repos, du retour, pour les Européens, en climat tempéré, l'état général se relève, les accidents aigus disparaissent, l'anémie et la splénomégalie s'atténuent et la guérison survient. Toutefois, chez certains malades, la régression spléno-hépatique se fait lentement ; la rate sclérosée, dure, conserve un volume considérable, malgré le traitement le plus énergique et le plus prolongé. On ne doit pas oublier enfin que la maladie est un facteur prédisposant des plus actifs à la cirrhose hépatique, à l'anémie profonde, à l'urémie, aux maladies infectieuses.

2° **Rapport du Plasmodium avec la cachexie palustre.** — Dans le paludisme chronique avec cachexie comme dans les accès pernicieux, on peut dire que P. præcox est plus souvent en cause que P. vivax ou P. quartanum *seuls*. Les schizontes et les gamètes semi-lunaires de P. præcox sont ordinairement rares dans le sang pendant la période d'apyrexie; mais ils peuvent devenir abondants au moment des accès fébriles intermittents, que nous avons signalés dans le cours de la cachexie palustre. Dans certaines formes cachectiques, on a pu observer un chiffre colossal de gamètes semi-lunaires : 20 et plus par champ du microscope (H. Vincent).

Quelques observations bien suivies de cachexie palustre, en particulier celle qui fait l'objet de la courbe 53, ont permis de connaître que l'association P. præcox + P. tertianum, constituant le paludisme mixte vrai, est loin d'être rare dans la cachexie palustre (Rieux). Le fait est conforme aux lois de la pathologie générale, que deux agents pathogènes, en symbiose dans l'organisme, additionnent leurs effets morbides et, par action réciproque, prolongent leur vitalité. Dans ces cas, pendant les périodes d'apyrexie, on trouve dans le sang des gamètes rares de P. præcox et de P. tertianum, ainsi que des schizontes des mêmes P., qui sont en proportion variable selon les cas. Pendant les accès fébriles continus ou intermittents, les schizontes augmentent de nombre, appartenant toujours aux deux espèces de P., mais avec prédominance tantôt de P. vivax, tantôt de P. præcox; les gamètes eux-mêmes sont moins rares. La quinine fait disparaître tout ou partie des schizontes jusqu'à la récidive des accès.

Ce qui est vrai de l'association de P. vivax et de P. præcox, l'est également de l'association de P. malariæ et de P. præcox et enfin, bien que le fait soit rarement signalé, de l'association des trois espèces de Plasmodium (Cardamatis).

VI. ***Complications du paludisme.*** — Les complications du paludisme doivent être envisagées selon deux groupements principaux. Tantôt on a affaire aux syndromes que le paludisme ne réalise pas habituellement, mais peut cependant produire dans certaines conditions : ce sont les vraies complications. Tantôt, il s'agit de maladies infectieuses qui se surajoutent à

l'infection malarienne et se développent à côté sinon avec elle : il s'agit donc autant d'associations que de complications.

A) **Complications proprement dites.** — Du côté de l'*appareil circulatoire*, on a signalé l'endocardite, l'aortite avec ou sans angor, l'artérite, la phlébite. En France, Lancereaux (1875) a défendu la thèse de l'endocardite et surtout de l'aortite d'origine paludéenne. Huchard (1898) l'a cru également. A. Laveran n'est pas porté à l'admettre. Nous pensons à notre tour qu'il est difficile que le paludisme produise de semblables lésions et que plus souvent elles ressortissent à la syphilis. La phlébite est, elle aussi, une complication par infection secondaire ou associée ; il n'y a exception que pour la phlébite des cachectiques, où la cachexie seule peut intervenir.

Il n'y a pas lieu de s'arrêter plus longtemps sur les *complications pulmonaires* de nature paludéenne. On doit citer cependant la toux quinteuse, rebelle et pénible, qui survient parfois au début de l'accès, la bronchite aiguë et la congestion pulmonaire, qui l'accompagnent quelquefois et rétrocèdent spontanément quand il prend fin, enfin la pneumonie chronique des cachectiques palustres. On a décrit à cette dernière des hémoptysies et des signes de dilatation bronchique pouvant simuler la tuberculose pulmonaire.

Le *tube digestif* proprement dit, l'estomac, l'intestin, sont habituellement intéressés dans la malaria. La perte d'appétit, l'état saburral des premières voies, les troubles fonctionnels, comme les vomissements et la diarrhée, s'observent souvent. Ces complications sont réveillées par les accès. Le catarrhe intestinal, sous forme de diarrhée fétide, peut affecter une certaine périodicité. Les glandes annexes du tube digestif, la *rate* et le *foie*, sont, comme nous le savons, entièrement liées, dans la physiologie pathologique du paludisme et éminemment intéressées par lui. Dans les cas aigus qui se terminent rapidement par la guérison, la rate et le foie reviennent à la normale. Mais il n'en est plus de même dans le paludisme grave avec cachexie. L'hypertrophie de la rate passe à l'état chronique et peut retentir sur le foie, « parenchyme afférent de la rate », entraînant la lésion de ce parenchyme. On observe habituellement des poussées congestives assez douloureuses du foie avec accroissement du volume de l'organe, à chaque accès palustre. La quinine a une influence manifeste sur la régression de ces états. Chez les malades mal soignés, en proie à la misère physiologique, le foie, d'abord hypertrophié, dur, douloureux, diminue ensuite de volume et peut aboutir à la sclérose atrophique.

Celle-ci se traduit par le syndrome de Laënnec, c'est-à-dire la production d'une cirrhose, avec ascite et circulation complémentaire. On a objecté, non sans raison, que cette cirrhose pouvait être attribuée plus à l'alcoolisme qu'au paludisme. Mais la population musulmane, généralement exempte d'alcoolisme, présente aussi le syndrome précédent. Nous savons, du reste, depuis les travaux de Gilbert, entre autres, que les lésions spléniques primitives avec sclérose sont susceptibles de produire, par extension au foie, la cirrhose de cet organe et le syndrome portal consécutif. Kelsch et Kiener, H. Vincent, ont constaté l'existence de l'endophlébite de la veine splénique dans la malaria chronique. Le paludisme se rapprocherait un peu, à ce point

de vue symptomatique, de la maladie de Banti, dont la splénomégalie est le stade initial, la cirrhose hépatique le stade terminal.

Le paludisme aigu peut se compliquer d'un *ictère*, qui revêt soit le type de l'ictère infectieux simple avec polycholie, soit, rarement, la forme de l'ictère grave avec hyperthermie, polycholie, symptômes hémorrhagiques et nerveux.

Signalons enfin comme complications plus rares : la *rupture de la rate*, rare et toujours mortelle, la mobilité et la torsion pédiculaire de la *rate flottante*. Quant à l'abcès de la rate ou du foie, son origine paludéenne ne saurait être admise. Il est dû à une autre infection, surtout à la dysenterie.

Les complications rénales sont moins exceptionnelles. La néphrite aiguë, parfois avec hématurie, peut s'observer au cours du paludisme aigu; la néphrite chronique est plus fréquente peut-être; elle l'est surtout dans la cachexie palustre, mais on l'observe aussi à la suite d'accès n'ayant pas amené de cachexie proprement dite. On a invoqué, pour expliquer la lésion rénale, la concordance de causes multiples associées à la malaria; mais celle-ci semble bien pouvoir à elle seule déterminer la lésion rénale; la preuve en est dans l'existence, au cours de néphrites aiguës ou subaiguës, d'hématuries, où les hématies déformées contiennent des hématozoaires (H. Vincent) et de cylindrurie où les cylindres sont faits de la réunion de cellules bourrées de grains mélaniques. C'est surtout à la suite du paludisme tropical qu'on observe la complication rénale; mais on peut la trouver dans le paludisme tierce et même quarte (A. Billet).

Les *œdèmes* sont à rapprocher des complications rénales. On peut les observer même sous forme d'anasarque, dans le paludisme aigu, tierce ou tropical; cette hydropisie précoce, signalée déjà par Sydenham, a été surtout bien décrite par Griesinger; elle relève de la rétention chlorurée et disparaît rapidement en même temps que s'installe la crise urinaire de la résolution. Enfin les œdèmes, sous forme chronique, légers ou étendus, font fréquemment partie de la cachexie palustre qui, dans les cas où ils sont prononcés, mérite bien le terme de « cachexie hydroémique ».

Signalons dans l'ordre génital, *l'orchite aiguë*. Beaucoup d'auteurs acceptent sa nature paludéenne. Mais les arguments fournis sont surtout cliniques et le contrôle donné par la recherche du Plasmodium n'a pour ainsi dire jamais été apporté. A. Laveran est peu porté à l'admettre comme complication du paludisme et penche vers toutes les autres étiologies : oreillons, tuberculose, blennorrhagie, filariose.

Les *complications d'ordre nerveux* sont fort communes. Elles ont retenu de tout temps l'attention des médecins. La question a fait l'objet principal du Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de 1912 : le rapport de Chavigny la met excellemment au point. Dans l'ordre neurologique, on a signalé : les *névralgies*, qui peuvent affecter tous les troncs ou filets nerveux, mais plus spécialement peut-être celui du trijumeau et qui, à cause de leur caractère intermittent et du soulagement apporté par la quinine, ont été considérées comme des « formes larvées » du paludisme. Comme le fait

1. A. Laveran. *Traité du paludisme*, 2e édit., p. 292.

remarquer A. Laveran, « il ne suffit pas qu'une névralgie ait le caractère intermittent ni même qu'elle disparaisse après l'administration de la quinine, pour qu'on soit autorisé à dire qu'il s'agit d'une fièvre larvée ». La question est encore plus complexe quand il s'agit de *polynévrite*. L'étude de la polynévrite palustre a été faite en particulier par Catrin (1895), Métin, Jourdan (1897), Sacquépée et Dopter (1900). Ici encore, il est probable que dans bien des cas, au paludisme s'associe l'intoxication alcoolique.

On a signalé aussi des *myélites*, soit sous forme transitoire, soit sous la forme du tabes, de la sclérose en plaques (Spiller), du syndrome de Parkinson (?), etc.; enfin les lésions des *centres encéphaliques* : aphasie (Boisseau, Plehn), hémiplégies transitoires ou durables (Griesinger, Moscato, Lapponi, Laveran). Il est difficile d'attribuer uniformément à la malaria les lésions définitives et la syphilis ignorée est dans ces cas plus ordinairement en cause. Seuls les accidents transitoires survenant dans l'accès pernicieux ou dans l'accès intermittent simple, satisfont davantage l'esprit en raison de la gêne circulatoire, des embolies capillaires des centres nerveux et des troubles d'origine toxique. Dans le même ordre d'idées, on doit signaler les troubles de la vision, transitoires eux aussi, produits par des hémorrhagies rétiniennes qu'on rencontre parfois chez les paludéens anémiques (Bassère).

En ce qui concerne les *complications mentales* : névroses, psychonévroses et psychoses, il semble bien que pour elles encore la malaria joue moins le rôle de cause efficiente, que celui de cause favorisante. Un accès intermittent peut favoriser la manifestation hystérique ou comitiale chez un hystérique ou un épileptique, mais il ne la crée pas. La question est plus complexe en ce qui concerne les manifestations délirantes. Après Regis, Hesnard a récemment décrit le délire paludéen et a établi les bases de son diagnostic avec le délire alcoolique. Comme il le dit, l'existence réelle du paludisme, constatée par la présence de Plasmodium, n'implique pas forcément que le syndrome délirant soit toujours paludique. Dans certains cas, la poussée paludique coïncide avec le délire, qui peut être d'autre nature (délire urémique, excitation maniaque, etc.). Dans d'autres, l'accès palustre joue le rôle de cause occasionnelle d'un délire associé, éthylique et paludique, par exemple. Enfin dans d'autres cas, le délire est de nature réellement palustre.

Au point de vue psychopathique, il se présente surtout comme un état de confusion mentale avec asthénie, obtusion psychique, automatisme, apathie affective et émotionnelle, pauvreté et monotonie des idées délirantes.

B) **Associations morbides du paludisme.** — Les principales associations du paludisme sont : paludisme et fièvre typhoïde ou typho-malaria; paludisme et pneumonie; enfin, quelques autres plus rares encore ou de moindre importance : paludisme et tuberculose, syphilis, érysipèle, variole, etc.

1° **Typho-malaria ou fièvre typho-palustre.** — Les premiers médecins militaires français qui purent étudier la pathologie de l'Algérie : Maillot (1836), L. Laveran (1840), F. Jacquot (1854), Frison (1867) furent frappés de l'existence d'un syndrome spécial caractérisé par une fièvre continue, avec

tachycardie, troubles gastro-intestinaux, phénomènes nerveux graves, différant du paludisme pur par l'inefficacité du traitement quinique, et de la fièvre typhoïde pure par l'inconstance des lésions folliculaires de l'intestin. Elle fut dénommée « fièvre typho-palustre ». Elle a été signalée dans un grand nombre de régions paludéennes : en Algérie-Tunisie (Kelsch et Kiener, Sézary, Marvaud, Gancel, etc.) ; dans l'Inde, en Cochinchine, à la Guyane et aux Antilles ; pendant la guerre des Balkans de 1877 ; pendant

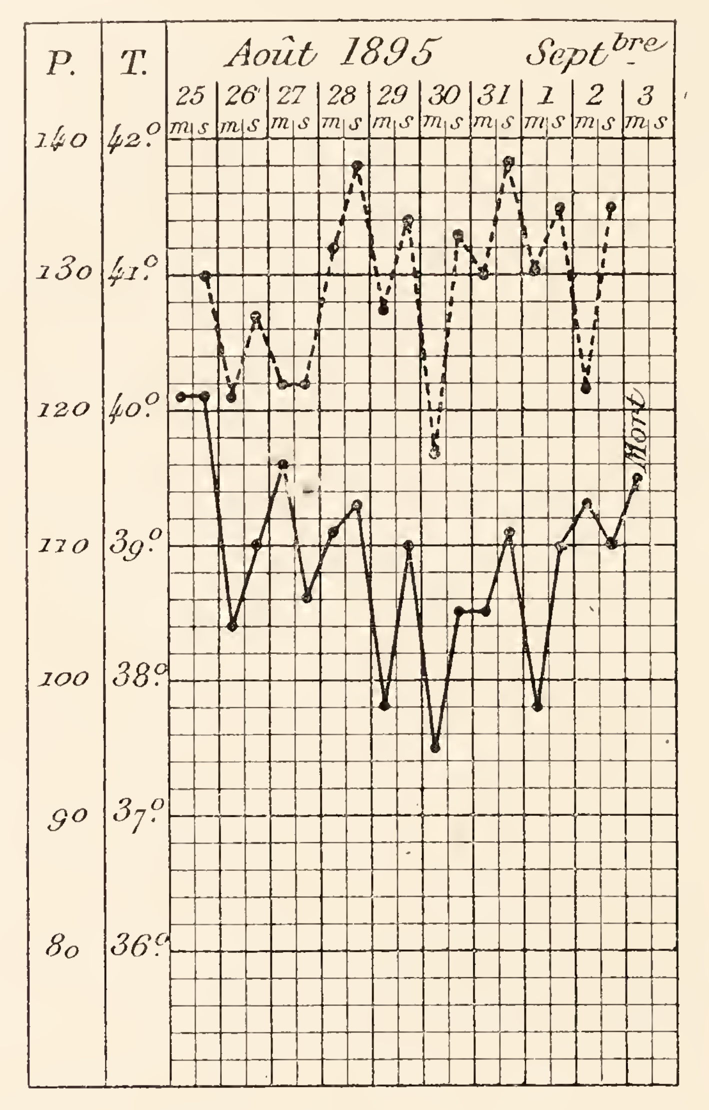


Fig. 54. — *Typho-malaria.* — Paludisme contracté à Madagascar. Évacuation sur Alger, fin août 1895. Infection mixte par B. d'Eberth et P. præcox. (H. Vincent.)

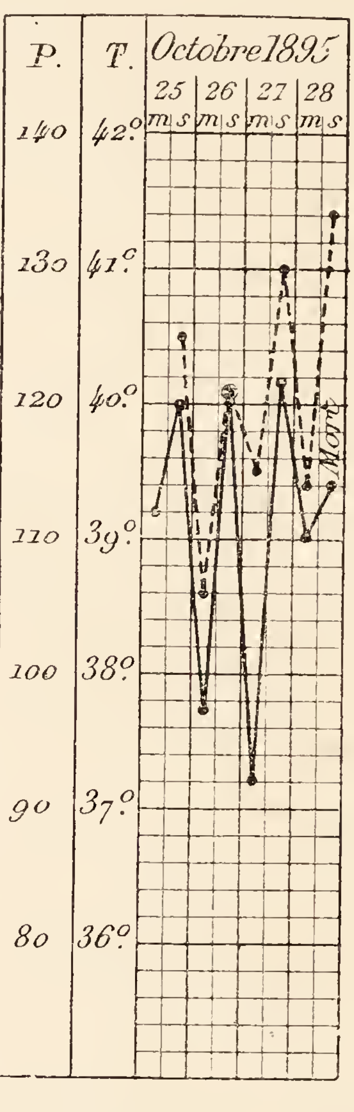


Fig. 55. — *Fièvre coli-malarienne.* — Paludisme contracté à Madagascar. Évacuation sur Alger, fin octobre 1895. Infection mixte à coli-bacille et à P. præcox. (H. Vincent.)

la guerre de Sécession par Woodward ; parmi les paludéens venus de Madagascar (H. Vincent, 1895).

La typho-malaria est exceptionnelle, dans les pays civilisés et en temps de paix ; elle l'est moins dans les armées opérant dans les pays palustres. Trois causes favorisantes essentielles sont, en effet, nécessaires, qui ne sont pour ainsi dire plus réunies aujourd'hui : *l'absence ou l'insuffisance de traitement quinique, le surmenage, la misère physiologique.*

Cliniquement, la typho-malaria se présente comme un état infectieux survenant assez brusquement chez des malades récemment et profondément impaludés, insuffisamment traités par la quinine et précédemment surmenés. La fièvre est continue, assez irrégulière, parfois du type inverse ; elle est même quelquefois absente. Le pouls est très affaibli, rapide, dicrote. Il y a de la dyspnée dans les cas sévères. Les phénomènes nerveux sont constants : affaissement, stupeur, carphologie ; la langue est sèche et fuligi-

neuse; les vomissements bilieux fréquents, la diarrhée parfois profuse; l'albuminurie est de règle. Les taches rosées sont plus souvent présentes qu'absentes. La mort termine la maladie dans la moitié des cas. Le foie, la

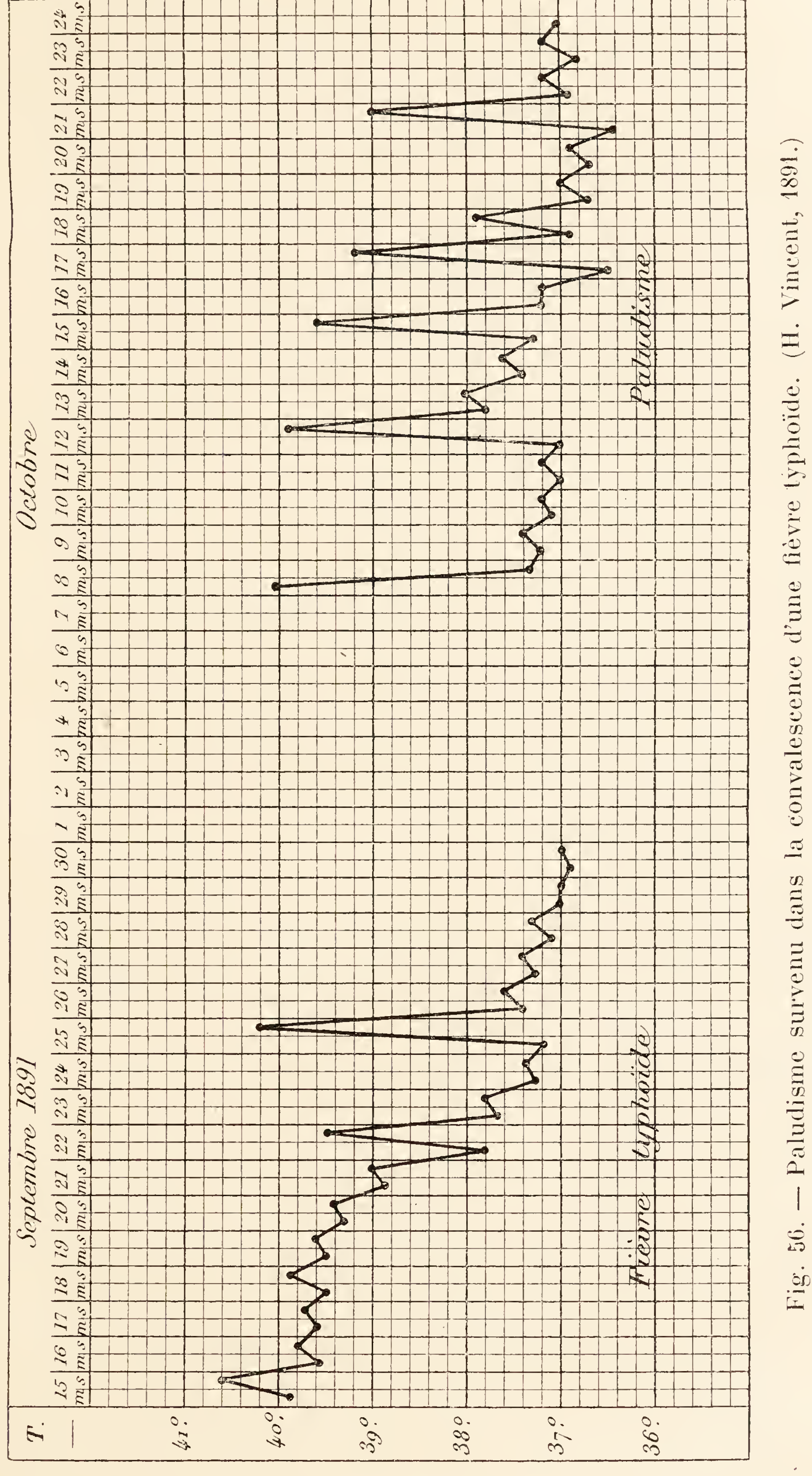


Fig. 56. — Paludisme survenu dans la convalescence d'une fièvre typhoïde. (H. Vincent, 1891.)

rate, les reins, montrent une infiltration considérable de pigment malarique. Les lésions intestinales typhoïdiques sont à peu près constantes.

Dans ce tableau clinique, l'hypertrophie de la rate, ainsi que les phéno-

mènes nerveux, peuvent être rattachés aussi bien au paludisme qu'à la dothiénenthérie; mais la pigmentation de la peau et la sidérose viscérale témoignent de l'infection palustre, tandis que les lésions intestinales, la diarrhée et les troubles cardiaques ressortissent plus spécialement à la typhoïde.

Les recherches hématologiques et bactériologiques confirment les données symptomatiques. Elles montrent d'abord la présence de l'hématozoaire. Le Plasmodium est le plus souvent rare dans le sang; parfois même on ne l'y trouve pas; mais cette rareté est compensée par son abondance dans la rate, comme en témoignent les examens de frottis de cet organe. C'est surtout à P. præcox que l'on a affaire; mais on trouve aussi les grandes plasmodes de P. vivax. Enfin, dans l'organisme et en particulier dans la rate, la culture décèle le bacille d'Eberth (H. Vincent).

La coexistence des deux germes spécifiques, l'un de la malaria, l'autre de la dothiénentérie, est donc certaine. Le terme de typho-malaria est parfaitement légitime. La typho-malaria est donc *une infection hybride relevant de l'évolution parallèle et simultanée chez le même individu, de deux germes pathogènes très communs : le bacille d'Eberth et l'hématozoaire. C'est une fièvre typhoïde greffée sur un paludisme grave persistant.* C'est encore, si l'on veut, une dothiénentérie survenant chez un cachectique palustre.

La même symptomatologie que nous venons de décrire se manifeste dans certains cas où les lésions ulcéreuses des plaques de Peyer font défaut, où on ne trouve que de la psorentérie, où il existe fréquemment, surtout si l'affection s'est un peu prolongée, des abcès localisés à la rate, aux reins, enfin où l'examen microscopique, au lieu du bacille d'Eberth, montre le *Bacillus coli communis*, à côté de l'hématozoaire.

Le terme de *fièvre coli-malarienne* ou *coli-malaria* est exactement applicable à cette entité nouvelle.

Ajoutons que les *bacilles paratyphiques* jouent ou peuvent jouer, de même, un rôle d'association analogue à celui du bacille d'Eberth ou du B. coli, dans le cours du paludisme grave. E. Job et L. Hirtzmann en ont récemment relaté quelques faits (1).

Les infections typho-palustres ainsi comprises sont à différencier :

1° Du paludisme à forme typhoïde, tel que nous en avons parlé et tel que A. Billet l'a décrit; le seul agent en cause est Plasmodium.

2° Du paludisme précédant une atteinte de fièvre typhoïde ou lui faisant suite, mais n'associant aucunement ses effets à ceux de la dothiénentérie. Ces cas sont assez fréquemment observés. Le paludisme cesse ses manifestations quand la dothiénentérie commence : et ne les reprend qu'après la guérison. Il n'y a pas addition des deux agents pathogènes. La quinisation bien établie en évitant au malade la cachexie palustre, lui a évité du même coup la typho-malaria.

2° **Paludisme et dysentérie.** — L'association du paludisme et de la dysentérie a séduit l'esprit des anciens au point qu'ils ont décrit une dysentérie palustre, une dysentérie intermittente, une fièvre pernicieuse dysentérique.

1. E. Job et L. Hirtzmann. Paludisme et Infections typhoïdes. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 12 juin 1919, n° 19, p. 581.)

Maillot, le premier, a fait justice de cette erreur en démontrant l'indépendance de ces deux affections. A. Laveran l'a également rappelé : « La dysenterie et le paludisme sont des maladies absolument distinctes, mais qui coexistent souvent chez les mêmes sujets dans les pays chauds et qui exercent l'une sur l'autre une influence incontestable » [1]. On observe parfois chez des paludéens, atteints surtout de paludisme tropical et avoisinant la cachexie, une diarrhée profuse, provoquant jusqu'à 20 à 25 selles par jour, fétides, liquides, et se recouvrant, à la surface, d'une couche muqueuse de teinte verte, et qui passe rapidement à la fermentation acide. Cette affection qui répond à la diarrhée chronique des pays chauds de Le Dantec, n'est pas à proprement parler dysentérique, mais tout au plus « dysentériforme » et n'est nullement propre au paludisme. Le mucus vert qui la caractérise « est simplement l'expression d'une inflammation catarrhale légère de la muqueuse ilio-cæcale, sous l'influence d'une flore bactérienne variée et peu agressive qui n'altère que superficiellement cette muqueuse » (J. Grall). Parfois le régime lacté institué chez ces malades provoque et entretient la diarrhée au lieu de l'arrêter. On peut enfin voir survenir chez un paludéen la dysenterie amibienne compliquée d'hépatite suppurée.

5° **Paludisme et pneumonie.** — Comme pour la dysenterie, les auteurs anciens ont décrit une pneumonie palustre, une fièvre pernicieuse pneumonique. Mais ici encore il y a abus de langage; la pneumonie est due au pneumocoque; pendant le cours de la maladie, l'hématozoaire disparaît du sang périphérique (A. Laveran). La malaria prépare seulement le terrain à la pneumonie. Aussi celle-ci s'observe-t-elle surtout chez les cachectiques palustres et présente-t-elle une exceptionnelle gravité.

4° **Autres affections.** — Les mêmes considérations sont valables pour toutes les autres maladies infectieuses qui sont susceptibles de se développer : tuberculose, érysipèle, variole, typhus exanthématique ou récurrent, etc. Pour toutes, il y a, à l'égard de la malaria, beaucoup plus souvent succession qu'association véritable. Le rôle de la malaria est avant tout d'augmenter la réceptivité du malade et la gravité de la maladie nouvelle.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'hématozoaire du paludisme est un parasite du *sang* et plus spécialement du globule rouge. Il est dès lors intéressant de connaître les lésions qu'il y détermine et de les énumérer en premier lieu. Au sang se rattachent naturellement les organes hématopoiétiques et spécialement, dans le paludisme, la *rate* qui y joue un rôle des plus importants; nous étudierons ces organes après le sang. Nous continuerons par les autres organes du corps, *foie*, *tube digestif*, etc.

A) **Sang.** — L'étude du sang dans le paludisme peut et doit se faire pendant la vie; après la mort ses altérations sont trop rapides. Cette étude constitue donc un intermédiaire entre la clinique et l'anatomie pathologique proprement dite.

1. A. Laveran. *Loc. cit.*, p. 334.

1° **Globules rouges.** — L'infection malarique est essentiellement une infection du globule rouge. Le *nombre* des hématies qui sont atteintes dans un accès palustre, et *a fortiori* dans plusieurs accès intermittents ou subintrants, peut être énorme. Après un ou deux accès palustres, le taux des hématies baisse de 5 à 10 p. 100 de la normale et descend par conséquent de 5 millions à 4 500 000. Le paludisme est donc par excellence une affection hypoglobulisante. Cependant, grâce sans doute à la thérapeutique quinique, grâce aussi à la régénération rapide des hématies par la moelle osseuse, l'hypoglobulie extrême, inférieure à 1 million, comme on la voit dans le syndrome de Biermer, est rare dans la malaria : quand on l'observe c'est généralement dans le cas de cachexie profonde.

L'abaissement de l'*hémoglobine* est toujours plus considérable que l'hypoglobulie. L'hémoglobine peut tomber à 20, 30 et 50 p. 100 du taux normal. C'est sa destruction qui est l'origine du pigment mélanique.

La conséquence de cet abaissement considérable de l'hémoglobine est un abaissement proportionnel de la *valeur globulaire*, dont le taux est toujours inférieur à l'unité et varie généralement entre 0,9 et 0,4. Tous ces faits relatifs à l'hémoglobine sont surtout observés dans le paludisme aigu grave et dans la cachexie palustre. L'anisocytose et la poïkylocytose sont rares et atténuées; la polychromasie et les granulations basophiles sont monnaie courante dans le sang paludéen, sans montrer toutefois l'importance qu'elles ont dans d'autres maladies, le saturnisme en particulier. On les observe aussi bien dans le paludisme bénin que dans le paludisme grave, chronique et cachectisant; la variété de paludisme, tierce, quarte ou tropical ne joue aucun rôle; la quinisation n'a aucune action sur leur production; c'est surtout à la suite d'un ou de plusieurs accès qu'on les observe le mieux. Leur durée, dans la majorité des cas, est brève et suit de quelques jours seulement la chute définitive de la fièvre. Il est exceptionnel que ces hématies altérées contiennent des schizontes.

Les *hématies granuleuses* se trouvent dans le sang paludéen en proportion supérieure à la normale, et parfois très considérable. Sacquépée (1908), dans ses recherches sur l'ictère hémolytique des paludéens, a relevé leur présence dans la proportion de 7 p. 100; Sabrazès (1910) dans le paludisme aigu et grave a trouvé 3 p. 100, 6 à 10 p. 100 et 25 p. 100 à la fin d'un accès fébrile. Personnellement nous n'avons jamais observé plus de 10 p. 100.

Les *restes nucléaires* sont fréquents dans le sang paludéen. Toutes les formes de paludisme les montrent : tierce, double-tierce, tropical. Dans ces cas on les observe surtout le lendemain d'un accès. Dans la cachexie palustre, on les observe au moment où, sous l'action de la quinine et du repos, commence le relèvement de l'état général. Ils sont alors assez nombreux. Ils semblent rares dans l'accès pernicieux. Quoique moins souvent observés, les *normoblastes* accompagnent presque toujours les restes nucléaires. Quant aux mégaloblastes, leur observation est rare dans le sang paludéen et coïncide avec les états cachectiques accompagnés de forte anémie, consécutifs à un paludisme invétéré : même dans ces cas ils sont peu nombreux.

Les hématoblastes sont généralement diminués de nombre, leur dimen-

sion est souvent agrandie, les accès fébriles sont en général suivis d'une « crise hématoblastique ».

En résumé, le paludisme entraîne sur les globules rouges une anémie simple, plastique, rarement pernicieuse : la réalisation de l'anémie de Biermer doit être tenue pour exceptionnelle ; le sang témoigne d'une régénération rapide dont les symptômes principaux sont : la polychromasie et les granulations basophiles, les normoblastes et les corps de Jolly.

2° **Globules blancs.** — Le *nombre* des globules blancs est généralement diminué dans le paludisme. Cette leucopénie est connue depuis longtemps. En France les premiers travaux de Kelsch (1876) et de H. Vincent (1897) l'ont rendue classique. H. Vincent, puis A. Billet (1901) en ont montré les variations au cours de l'accès intermittent et des différentes phases du cycle évolutif des Plasmodiums. La leucopénie est manifeste en dehors des accès aigus, c'est-à-dire pendant toute la période de maturation des schizontes. Puis brusquement, au début de l'accès fébrile, pendant le frisson, le taux des leucocytes remonte. Cette hyperleucocytose légère n'a qu'une durée très brève. Elle répond à la déhiscence et à la mise en liberté, dans le sang, des mérozoïtes. Elle ne se maintient que quelques instants et fait place à la leucopénie habituelle.

L'étude de la *formule leucocytaire* éclaire cette leucopénie générale. Cette formule se traduit par une mononucléose et avant tout par une lymphocytose. H. Vincent, puis A. Billet l'ont depuis longtemps établi. Il est à remarquer que le pourcentage des lymphocytes est toujours élevé et ne descend guère au-dessous de 30 pour 100. Le pourcentage des lymphocytes peut être notablement plus élevé que 30 pour 100, il atteint souvent 40, 50 et même 70 pour 100. Ces chiffres s'observent en même temps que la leucopénie très accentuée qui caractérise l'intervalle des accès pyrétiques.

Les polynucléaires éosinophiles sont très diminués et le plus souvent même absents.

Les grands mononucléaires-types de transition ou grands-monocytes méritent une mention spéciale. Leur pourcentage est toujours augmenté pendant les accès fébriles, pendant les périodes apyrétiques qui les séparent, enfin après l'ingestion de la quinine : il n'est pas rare de voir les monocytes atteindre alors 15 à 20 pour 100 et jusqu'à 25 pour 100 (Rieux). Certains d'entre eux sont creusés de vacuoles. D'autres contiennent des inclusions protoplasmiques. Les plus fréquentes sont les grains de pigment mélanique. *Les globules mélanifères sont en effet spéciaux au paludisme*, et leur nombre est particulièrement grand au cours de la cachexie palustre et surtout des accès pernicieux ; dans ces derniers cas, le nombre des monocytes pigmentés peut être supérieur à celui des monocytes ordinaires. Le pigment soit noir, soit sépia, est réparti en leur cytoplasme sous l'aspect de grains généralement fins, peu nombreux, de dimensions inégales, parfois même en petit amas (fig. 57). Enfin certains mononucléaires mélanifères sont pourvus de vacuoles protoplasmiques. Tous ces faits démontrent ce qu'on sait depuis longtemps, que les grands mononucléaires jouent dans le paludisme un rôle important de macrophagocytose.

Outre le pigment mélanique on peut encore trouver dans le cytoplasme

des grands mononucléaires, des débris globulaires, des restes nucléaires, enfin des restes d'hématozoaires. Mais cette dernière constatation est rare dans le sang circulant. H. Vincent (1897) a observé quelques mononucléaires contenant en leur protoplasma des Plasmodium encore vivants, comme en témoignait la mobilité de leurs granulations pigmentaires après plusieurs heures.

Il reste à citer les cellules d'irritation de Turck ou plasmocytes très fréquemment observés, dans toutes les formes de paludisme, surtout à la période d'apyrexie, et généralement dans la proportion de 1 à 2 pour 100 leucocytes.

En résumé, le paludisme agit sur les leucocytes par la diminution du chiffre global des polynucléaires; on constate assez souvent une légère réaction myélocytaire. De ce fait, le pourcentage des lymphocytes est

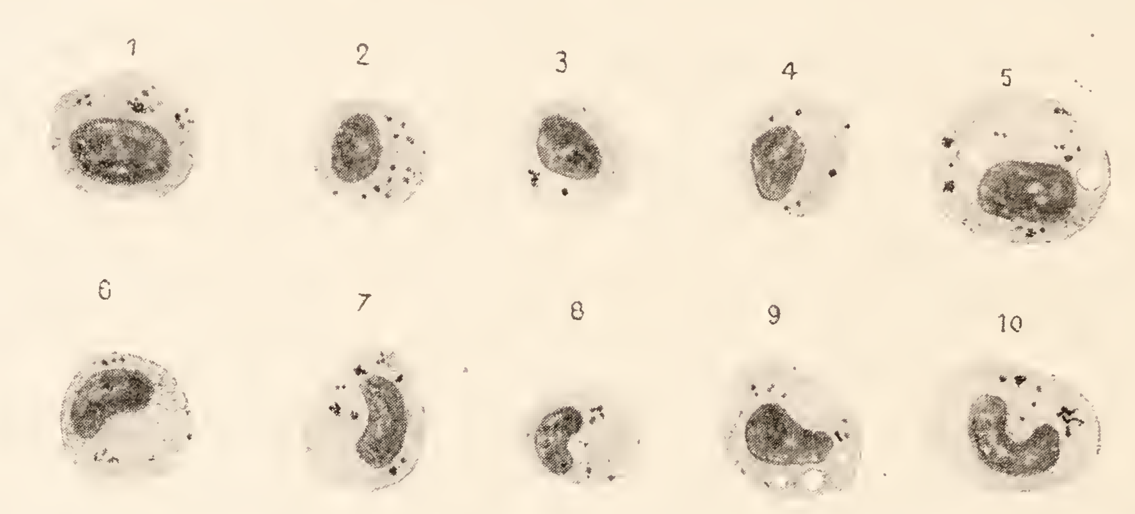


Fig. 57. — *Quelques aspects de grands monocytes mélanifères du sang paludéen.* — 1 à 5, grands mononucléaires à noyau oval; 6 à 10, grands mononucléaires à noyau incurvé ou réniforme, se rapprochant du type de transition; 5 et 9, grands monocytes mélanifères à protoplasme vacuolaire.

augmenté, la formule leucocytaire est dès lors une lymphocytose, ou mieux, si on y comprend l'augmentation des grands mononucléaires, une *monocytose*; cette monocytose est un bon symptôme de paludisme, tout au moins latent, permettant de présumer des accès à venir. Elle le devient encore plus si le sang contient des globules blancs mélanifères.

5° **Plasma.** — L'étude des qualités du plasma sanguin et du sérum dans la malaria a été très peu poussée jusqu'ici. Le seul faisceau de faits un peu important est celui qui a trait à la recherche des hémolysines du sérum concurremment avec l'étude de la résistance globulaire. L'étude des hémolysines a surtout été faite par de Blasi qui a trouvé dans la moitié des cas une action hémolytique du sérum de paludéens, action qui n'est modifiée ni par la courbe thermique, ni par la quinisation, ni par l'ancienneté de la maladie.

Quant à la résistance globulaire, certaines recherches tendent à démontrer qu'elle peut être diminuée dans le paludisme. Sacquépée (1907) a observé de la diminution de la résistance globulaire dans deux cas d'ictère chez les paludéens; il s'agissait dès lors d'ictère hémolytique. Cela n'implique nullement que tout ictère chez un paludéen soit de nature hémolytique (Rieux). Enfin Crespin et Béguet (1912) étudiant la courbe de l'hémolyse dans le paludisme avec accès intermittent ont trouvé une dimi-

nution générale de la résistance globulaire; mais au moment de l'accès même, la résistance augmente pour diminuer davantage avec la chute thermique. « L'accès se solde donc par une fragilité plus considérable des hématies. » Il nous a paru dans des observations restreintes, il est vrai, que cette résistance globulaire était peu modifiée et qu'elle augmente seulement aussitôt après l'accès (H. Vincent).

4° **Mélanémie.** — Son histoire a été faite au complet par A. Laveran[1].

Le pigment malarique se présente sous la forme de grains noirâtres, sépia ou rouge foncé, de dimension variable selon les lieux où on l'observe. On l'a décrit dans les diverses formes de Plasmodium et dans les leucocytes mélanifères du sang.

Mais c'est surtout dans les organes profonds et particulièrement dans la rate, le foie et la moelle osseuse qu'on rencontre ce pigment en abondance, soit dans les leucocytes au milieu des capillaires sanguins, soit dans les cellules conjonctives et transformées en macrophages, soit enfin à l'état libre dans le tissu conjonctif fibreux.

Ce pigment malarique, d'origine plasmodiale, ne doit pas être confondu avec le *pigment ocre*, qu'on rencontre au sein des tissus, en amas plus ou moins considérables, et à la suite des maladies les plus diverses : diabète bronzé, intoxications, néoplasies, paludisme aussi; ce pigment ocre, d'origine hémoglobique, est un hydrate ferrique et donne par conséquent les réactions du fer.

Le pigment malarique ne les présente pas. Des coupes le contenant ne donnent pas la réaction du ferrocyanure de potassium : « le pigment palustre diffère donc des autres pigments qui dérivent du sang » (Laveran). Il est à peu près certain cependant qu'il est formé aux dépens de l'hémoglobine de l'hématie. Récemment (1911) Brown a admis qu'il se comportait au point de vue micro-chimique différemment de la mélanine, qu'il se comporte spectroscopiquement comme l'hématine et qu'il proviendrait vraisemblablement de l'action d'une enzyme protéolytique de Plasmodium sur l'hémoglobine, action par laquelle l'hématine est décomposée et précipitée.

Quoi qu'il en soit, le pigment de la malaria doit être tenu, comme l'a démontré Kelsch, pour *spécifique* de cette infection.

B) **Organes sanguiformateurs.** — Dans le paludisme en général, aigu et chronique, la *moelle osseuse* accuse son activité par son aspect *rouge*. Microscopiquement, on y trouve les témoins d'une réaction plastique plus ou moins intense : normoblastes et normocytes, parfois mégaloblastes, enfin myélocytes et polynucléaires granuleux. On y rencontre aussi des leucocytes mélanifères, en particulier dans l'accès pernicieux et des hématozoaires. Ceux-ci sont avant tout des schizontes et des gamètes de P. præcox, dont nous avons dit le rôle dans le paludisme grave.

L'hypertrophie de la *rate* est une des constantes du paludisme. Elle est peu considérable dans l'accès pernicieux; son poids oscille autour de 500 gr.; sa capsule est lisse, mince, son parenchyme est mou, friable comme celle des rates infectieuses, et de teinte « chocolat à l'eau » (Mail-

1. A. Laveran. *Traité du Paludisme*, p. 351 et suiv.

lot). La rate est dure et scléreuse, brune dans le paludisme chronique; la capsule est épaissie et fibreuse, montrant parfois de la périsplénite et des adhérences au péritoine pariétal; son poids varie entre 700 et 1000 gr. : il atteint rarement 2 et 3 kg; il ne parvient qu'exceptionnellement au poids extrême de 7 kg et même davantage de la myéloleucémie.

Histologiquement, la rate du paludisme aigu (accès pernicieux) a un aspect très spécial qu'on ne rencontre pas dans d'autres affections : la congestion de l'organe est intense. Cependant la configuration habituelle en est conservée. Enfin ce qui frappe, même à un faible grossissement, c'est la pigmentation intense de l'organe et en particulier de la pulpe. Les deux pigments que nous avons décrits, pigment mélanique et pigment ocre, y

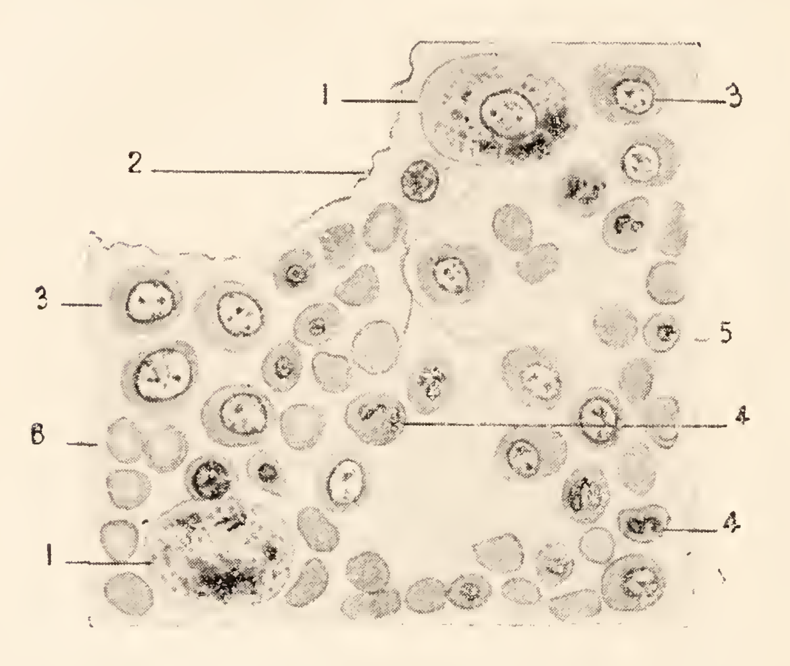


Fig. 58. — *Coupe de moelle osseuse dans l'accès pernicieux.* — Cette coupe colorée à l'hématéine-éosine ne montre pas d'hématozoaire. 1, grande cellule mélanifère; 2, vésicule adipeuse; 3, myélocyte; 4, polynucléaire; 5, normoblaste.

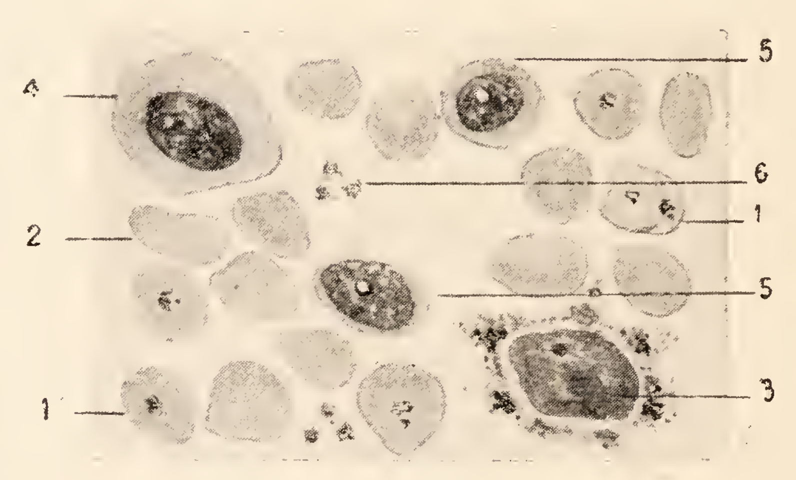


Fig. 59. — *Frottis de rate dans l'accès pernicieux.* Coloration au Giemsa. — 1, hématie contenant un schizonte de P. prœcox, un peu altéré; 2, hématie normale; 3, grande cellule macrophage mélanifère; 4, cellule conjonctive du type plasmazelle; 5, cellule conjonctive du type lymphocyte; 6, hématoblastes.

interviennent; le premier est pour ainsi dire exclusivement intracellulaire; il bourre le protoplasma des cellules macrophages, au point de faire disparaître le noyau : ces cellules sont particulièrement abondantes dans la pulpe, très rares, au contraire, dans le follicule. Le pigment ocre est, au contraire, libre et se trouve réparti soit sous forme de petits amas, soit sous forme de blocs assez volumineux de coloration verdâtre, à la fois dans la région pulpaire et dans les corpuscules. Ajoutons que les branches de la veine splénique sont remplies de cellules mélanifères.

Les frottis de pulpe splénique fournissent les mêmes renseignements. C'est surtout sur eux qu'on peut par une coloration appropriée (Giemsa) reconnaître, en quantité parfois colossale, les schizontes et les gamètes de P. præcox.

Dans le paludisme chronique, au stade désigné par Kelsch et Kiener[1] sous le nom d' « hyperhémie phlegmasique » les lésions de la rate ne diffèrent pas très sensiblement de celles du paludisme aigu. Toutefois la

1. Kelsch et Kiener. *Maladies des pays chauds.* Paludisme aigu et chronique, cachexie palustre.

congestion est encore plus grande, la tendance aux hémorrhagies intra-spléniques plus marquée, la sclérose pulpaire commençante.

Celle-ci se retrouve au complet dans la cachexie palustre. Le tableau histologique réalisé est alors celui de la sclérose liénale avec ses inégalités. Certaines zones restent telles que nous venons de le décrire; d'autres sont hémorrhagiques; d'autres enfin ont subi la transformation scléreuse qui épaissit la capsule, la paroi des artères, et les cordons de Billroth. Le pigment mélanique occupe certaines de ces zones scléreuses, et dans les parties moins altérées, les cellules spléniques.

C) **Foie.** — L'hypertrophie du foie est à peu près constante dans toutes

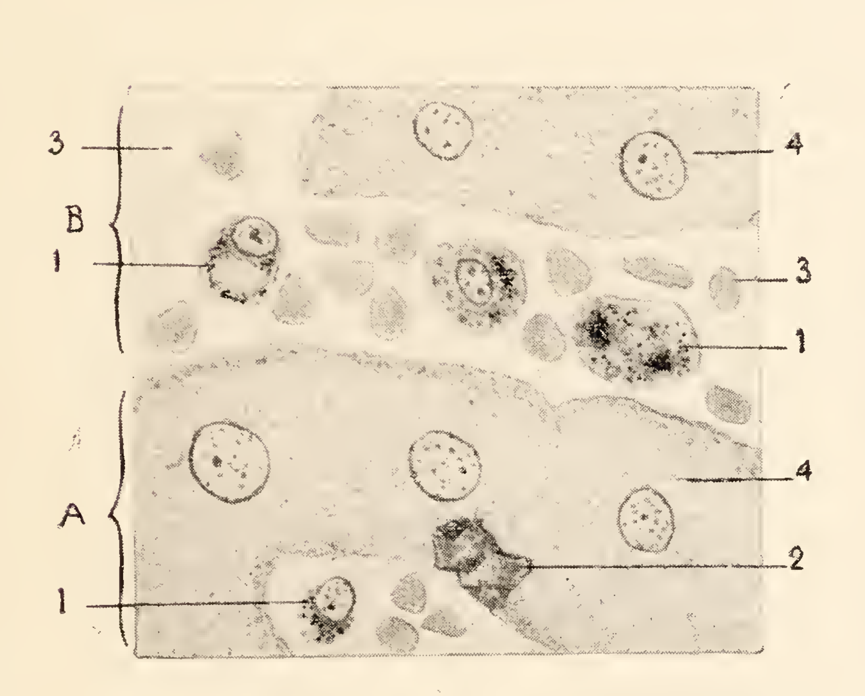


Fig. 60. — *Coupe du foie, dans l'accès pernicieux.* Coloration à l'hématéine-éosine, ne montrant pas d'hématozoaire. — A, cellules hépatiques; B, capillaire sanguin; 1, grand monocyte mélanifère; 2, bloc de pigment ocre; 3, hématie normale; 4, cellule hépatique.

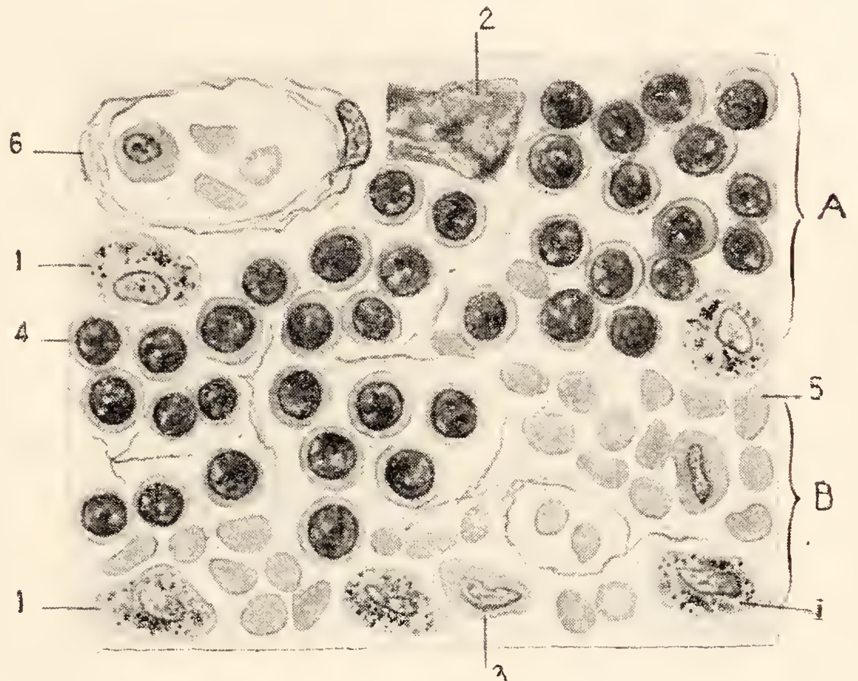


Fig. 61. — *Coupe de rate, dans l'accès pernicieux.* Coloration à l'hématéine-éosine; les parasites ne sont pas visibles. — A, région limite en corpuscule de Malpighi; B, région pulpaire au contact de la précédente; 1, cellule macrophage mélanifère; 2, bloc de pigment ocre; 3, cellule conjonctive de la région pulpaire; 4, lymphocyte de la région corpusculaire; 5, hématie normale; 6, artère malpighienne.

les formes; mais elle est toujours proportionnellement inférieure à celle de la rate. Son poids oscille autour de 2000 gr. dans le paludisme aigu, mais dépasse ce chiffre dans la malaria chronique, avec ou sans cachexie. Sa coloration varie selon la quantité de pigment retenu, et selon la proportion de bile. La vésicule biliaire est généralement remplie de bile épaisse et foncée. La périhépatite est rare. Les altérations de la glande sont peu marquées dans le paludisme aigu (accès pernicieux); la turgescence sanguine est nette : les capillaires sont élargis et contiennent, en dehors des hématies, un grand nombre de leucocytes mélanifères. Ceux-ci se retrouvent dans les veines sushépatiques, les veines portes, les artères. Les cellules hépatiques en état d'hyperplasie contiennent du pigment ocre, en amas plus ou moins considérables, de couleur jaune ou verdâtre; enfin le tissu conjonctif portal présente une infiltration de cellules inflammatoires, de cellules mélanifères et de pigment ocre.

Dans le paludisme chronique avec cachexie, deux faits dominent l'histo-

logie pathologique du foie, c'est d'abord l'accumulation du pigment dans les cellules hépatiques, en particulier à la périphérie des lobules, autour de l'espace porte; c'est ensuite la production d'une cirrhose périportale plus ou moins marquée, au milieu de laquelle s'accumule le pigment et qui, contrairement à la cirrhose alcoolique, est peu productive de néocanalicules biliaires.

D) **Reins**. — Les reins participent au processus paludéen aigu ou chronique. Dans l'accès pernicieux aigu, leur volume est modifié; leur couleur varie du rouge sombre au jaune clair, selon l'état d'anémie. Microscopiquement les altérations principales consistent dans l'infiltration diffuse de la substance corticale par les pigments; dans les glomérules un peu gonflés

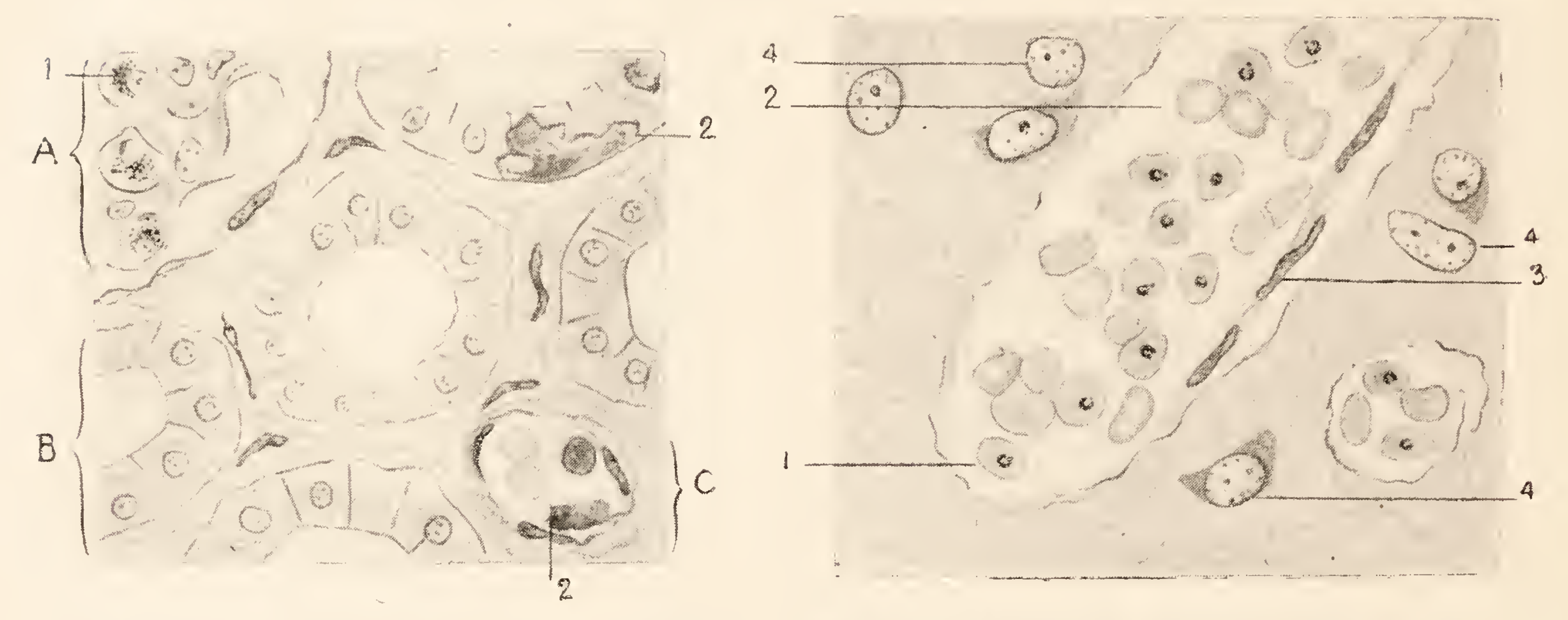


Fig. 62. — *Coupe de rein, dans l'accès pernicieux.* Coloration à l'hématéine-éosine, ne montrant pas d'hématozoaire. — A, portion de glomérules de Malpighi; B, région des tubes contournés; 1, grands monocytes mélanifères des capillaires du glomérule; 2, bloc de pigment ocre.

Fig. 63. — *Coupe de cerveau* (voisinage de la corticalité) *dans l'accès pernicieux.* — 1, hématie parasitée par un schizonte de P. præcox; 2, hématie normale; 3, paroi du vaisseau sanguin; 4, cellules nerveuses au milieu du tissu cérébral.

on trouve des cellules mélanifères situées au milieu du bouquet vasculaire, et, parfois, surtout en bordure de la capsule, des blocs de pigment libre. Ceux-ci se retrouvent dans le tissu conjonctif intertubulaire, dans l'épithélium et même dans la lumière des tubes contournés; les cellules de ces tubes sont parfois en état de dégénérescence hyaline. Enfin les vaisseaux contiennent du pigment noir dans leur lumière et, dans l'adventice, du pigment ocre.

La cachexie palustre entraîne une sclérose plus ou moins accentuée des reins, dont le poids est cependant à peu près normal. En dehors de la sclérose diffuse, interlobulaire et sous-capsulaire, et de l'atrophie plus ou moins marquée des glomérules, le fait histologique saillant est l'infiltration des cellules des tubes contournés par de grosses granulations jaunes ou brunes: la chute de certaines de ces cellules pigmentées dans la lumière du tube donne, sous le microscope, la coupe de cylindres pigmentés. Cette pigmentation peut être diffuse, et donne alors aux reins une teinte acajou généralisée; elle est parfois localisée en certains points qui tranchent alors sur le reste, communiquant aux reins l'aspect tacheté.

E) **Centres nerveux**. — Les centres nerveux ne sont guère intéressés par le paludisme que dans la forme aiguë, l'accès pernicieux. Macroscopiquement on rencontre une congestion et un œdème pie-mériens plus ou moins considérables et, au-dessous de la pie-mère, une coloration grise ou violacée, « hortensia » des circonvolutions. Sous le microscope, ce qui frappe avant tout c'est : 1° l'infiltration des cellules endothéliales des capillaires et de la gaine lymphatique périvasculaire, dans la pie-mère comme à l'intérieur de la substance nerveuse, par des granulations mélaniques; 2° d'abondants leucocytes mélanifères dans l'intérieur des artérioles, au point qu'ils obstruent leur calibre à la manière de véritables thrombus blancs: 3° enfin dans les capillaires une abondance extrême de schizontes de P. præcox parasitant les globules rouges; il en existe presque autant parfois que d'hématies; cette abondance est surtout remarquable dans les formes cérébrales (comateuses, délirantes, apoplectiques) des accès pernicieux.

F) **Tube digestif**. — Le tube digestif est rarement très altéré dans le paludisme. Cependant dans certaines formes de paludisme pernicieux (accès cholériformes, ou gastralgiques, ou algides) on a noté l'infiltration pigmentaire de la muqueuse au-dessous de l'épithélium de revêtement et aussi dans les glandes de Lieberkuhn, une congestion vive de certaines zones du tractus intestinal, et à leur niveau, l'abondance d'hématies parasitées par P. præcox. Dans les mêmes cas, il y a parfois de la péritonite diffuse, particulièrement développée au niveau de l'épiploon.

G) **Cœur**. — Le cœur offre surtout les caractères du cœur infectieux : mollesse, teinte feuille morte. Vallin a signalé la dégénérescence granulo graisseuse.

H) **Poumons**. — Enfin, du côté des poumons, le paludisme aigu réalise surtout la congestion hypostatique. Dans la cachexie palustre, quand l'organe est intéressé, c'est surtout par les complications pulmonaires que nous avons signalées, la pneumonie surtout.

DIAGNOSTIC DU PALUDISME

Dans l'exposé qui précède, on s'est appliqué à faire ressortir la relation étroite qui lie l'étude clinique du paludisme et celle du Plasmodium, et on a démontré que la base du diagnostic de cette affection réside dans l'examen du sang et la recherche de l'agent pathogène. En conséquence, le diagnostic différentiel du paludisme, comprend :

1° les éléments de diagnostic *clinique* de la maladie;

2° les éléments de diagnostic *hématologique*, savoir la recherche de l'hématozoaire, qui donne un diagnostic de certitude.

A) **Diagnostic clinique**. — On a décrit, dans un chapitre spécial, les caractéristiques cliniques du paludisme; ses accès fébriles avec les stades qui les accompagnent (frisson, chaleur, transpiration): la périodicité, régulière ou peu régulière, complète ou incomplète (selon les espèces plasmodiales) de ces accès, qui réalisent les types tierce, quarte, quotidien, rémit-

tent, pseudo-continu, quand la quinisation ne les arrête pas; enfin la concomitance constante de la splénomégalie plus ou moins accentuée, avec ou sans anémie.

Les anamnestiques fournis par l'interrogatoire du malade peuvent être utiles au diagnostic clinique. La cartographie du paludisme est aujourd'hui assez bien connue pour qu'un malade provenant d'un pays connu comme palustre puisse être au moins tenu pour suspect de malaria. La possibilité de l'infection palustre trouvera quelque appui si le malade a habité la campagne plutôt que la ville, les vallées plutôt que les montagnes, enfin, si l'observation est faite pendant la saison chaude.

Le diagnostic différentiel clinique du paludisme varie selon les formes cliniques qu'il est susceptible de revêtir. Nous devons donc envisager successivement le diagnostic différentiel :

1° du paludisme intermittent ;

2° du paludisme continu ou rémittent;

3° des accès pernicieux ;

4° du paludisme chronique ave cachexie.

1° **Paludisme à forme intermittente**. — Il s'agit ici des accès intermittents *vrais*, tierce, quarte, quotidien. Le paludisme n'est pas la seule affection qui soit capable de réaliser l'accès intermittent avec ses stades de frisson, de chaleur et de sueur. Le même syndrome peut s'observer chaque fois que l'organisme, et le système circulatoire en particulier, est envahi d'une manière brusque par des produits septiques organisés (microbes, parasites) ou non organisés (toxines).

La *fièvre éphémère*, parfois désignée par le terme impropre « d'accès grippal », est une de ces manifestations cliniques. C'est une septicémie brève relevant d'infections très diverses parmi lesquelles, d'après Sacquépée, le M. tétragène. Contrairement à la majorité des accès palustres, l'accès éphémère reste unique et ne se reproduit pas; il s'accompagne enfin souvent d'une angine aiguë plus ou moins prononcée, de coryza, de troubles digestifs, etc.... Il est souvent fonction de la tuberculose torpide ou latente et est alors éveillé par une cause occasionnelle variable (fatigue, émotion, indigestion, refroidissement, etc).

L'*accès uroseptique*, généralement à coli-bacille, a de grandes analogies avec l'accès paludéen; mais ici les antécédents ou les accidents urinaires à point de départ cystique, prostatique ou rénal, ou d'origine opératoire (uréthrotomie), sont généralement assez prononcés pour éviter la confusion.

Certaines *affections du foie* peuvent également réaliser le même syndrome. Cette analogie a, du reste, donné lieu à l'expression de « fièvre intermittente hépatique » pour caractériser ces accès. Ce sont: la cholécystite et plus souvent l'angiocholite ; c'est enfin l'hépatite suppurée. Les deux premières affections, s'accompagnant de douleurs hépatiques et d'ictère plus ou moins foncé et paroxystique, ne sont guère susceptibles d'égarer longtemps le diagnostic. Il n'en est peut-être pas de même de l'abcès hépatique dans sa forme latente surtout, d'autant que nombre de malades atteints de cette affection accusent dans leurs antécédents le paludisme. L'existence

antérieure et parfois même la persistance d'une dysenterie amibienne, la fièvre à caractère très irrégulier, les signes locaux, la polynucléose sanguine sont les principaux éléments du diagnostic différentiel clinique.

L'*endocardite ulcéreuse* ou *ulcéro-végétante*, survenant au cours d'une maladie infectieuse et le plus souvent greffée sur une endocardite ancienne rhumatismale, reproduit parfois la symptomatologie de l'accès intermittent ou subintrant du paludisme. Mais les troubles cardiaques dominent la scène et le diagnostic n'offre aucune difficulté réelle, quand il existe une lésion valvulaire nette.

Toutes les *septicémies*, les *pyohémies* peuvent se traduire par l'accès intermittent, la fièvre hectique. La porte d'entrée de l'infection, ses diverses localisations pleurales, pulmonaires, articulaires, méningées mettent sur la voie du diagnostic.

Celui-ci est cependant parfois difficile dans le cas de foyer pyoseptique latent et profond (abcès périnéphrétique, sous-diaphragmatique, etc.). Il est souvent nécessaire de s'aider du laboratoire ; l'incertitude se dissipe alors par l'hémoculture, la constatation de la polynucléose sanguine toujours accentuée, l'absence de l'hématozoaire enfin.

Certaines affections parasitaires sont justiciables de la même discussion. C'est au premier chef, le *typhus récurrent*. Jusqu'à ces dernières années, combien de cas de fièvre récurrente à spirilles ont été catalogués « paludisme » ! L'erreur a été et est encore fréquemment commise. Le diagnostic est d'autant plus important que la récurrente n'est pas justiciable de la quinine, qui aggrave plutôt la maladie. L'aspect plombé des malades, leur prostration, le type caractéristique des accès sont les principaux signes de différenciation clinique : l'examen hématologique lève tous les doutes.

Citons enfin la *filariose*, dont la fièvre est irrégulière et qui ne s'accompagne pas d'hypertrophie splénique ; mais ici comme pour le typhus récurrent, c'est l'examen du sang qui tranche le débat.

2° **Paludisme à forme rémittente ou continue**. — Le diagnostic s'impose ici avec toutes les pyrexies du même type fébrile rémittent ou continu. Rappelons *qu'il prend une importance majeure en présence de paludisme primaire ou de première invasion*, particulièrement susceptible de revêtir l'allure clinique d'une fièvre subcontinue-rémittente ou d'un embarras gastrique fébrile. Nous pouvons donner la première place à la *fièvre typhoïde*. Avec la fièvre typhoïde vraie, la confusion ne semble pas devoir durer longtemps. Début insidieux, température progressivement ascendante, puis continue, avec rémission légère matinale, pouls relativement lent (80 à 90 à la minute), langue saburrale, diarrhée moyennement abondante, bronchite, céphalée, insomnie, épistaxis, ce tableau clinique du premier septénaire ne ressemble guère à celui du paludisme pseudo-continu, qui survient brusquement avec une fièvre rapidement élevée, toujours notablement rémittente à un certain moment du nycthémère, des vomissements alimentaires et bilieux, un pouls rapide, en concordance avec la température, un état d'apparence immédiatement grave.

La ressemblance est plus grande si le paludisme du type rémittent-continu s'accompagne de stupeur, de prostration et de diarrhée, prend, autre-

ment dit, l'aspect typhoïde. Mais, même ici, les fortes rémissions de la fièvre ne font pas défaut et la température revient rapidement à la normale, surtout si la quinine est administrée. Cette forme clinique spéciale est rare.

En revanche la confusion est la règle, si l'on a affaire à la typho-malaria, puisque, comme nous l'avons exposé, celle-ci n'est qu'une combinaison de fièvre typhoïde et de paludisme ou tout au moins une dothiénentérie se déclarant chez un paludéen non guéri et cachectique. Ajoutons seulement que le tableau clinique rappelle davantage celui de la typhoïde que celui du paludisme et que dans l'ensemble clinique la typhoïde tient incontestablement le premier plan.

Les considérations que nous venons de développer sont applicables aux maladies proches parentes de la fièvre typhoïde, à l'*embarras gastrique fébrile*, qui n'en est le plus souvent qu'une forme atténuée, aux *fièvres paratyphoïdes*, à la *colibacillose*.

La *fièvre méditerranéenne* ou *mélitococcie* est justiciable des mêmes considérations; son diagnostic différentiel s'impose avant tout avec la dothiénentérie et non avec le paludisme, bien qu'on l'observe le plus souvent dans les contrées infectées de paludisme. Peut-être dans les formes brèves peut-elle induire en erreur et nécessiter les épreuves de laboratoire. Mais dans sa forme type, « ondulante », il est difficile de la confondre avec la malaria. La séro-réaction et surtout l'hémoculture donnent le diagnostic exact.

Il reste enfin à parler du *typhus exanthématique* qui se superpose géographiquement à bien des foyers malariques. Mais ici encore le type fébrile continu vrai, la stupeur profonde, l'exanthème pétéchial, l'injection des conjonctives, etc., si caractéristiques, mettent le clinicien sur la voie du diagnostic. Celui-ci sera aidé par la réaction d'agglutination de Weil-Félix.

3° **Accès pernicieux**. — La brusquerie, la gravité, le polymorphisme des accès pernicieux peuvent induire en erreur et écarter de leur diagnostic. L'accès délirant ou convulsif peut faire penser à un coup de chaleur, au delirium tremens, à la méningite. La forme algide peut faire croire à l'urémie; la forme cholérique au choléra; la forme bilieuse à l'ictère grave. Enfin l'accès comateux oblige à passer en revue toutes les affections susceptibles d'entraîner le coma : le diabète, l'urémie, l'inondation ventriculaire, etc. Il serait excessif d'envisager dans le détail tous ces diagnostics différentiels. En réalité deux ordres de faits sont à mettre au premier plan : d'abord l'existence d'antécédents paludéens certains, encore rapprochés, et surtout l'examen hématologique et la recherche du Plasmodium qui doivent toujours s'imposer.

4° **Cachexie palustre**. — La cachexie palustre est avant tout une anémie avec splénomégalie, dont l'allure chronique est traversée d'accès aigus intermittents ou continus.

Ces incidents aigus, joints aux antécédents palustres fournis par les malades et à l'aspect pâle des téguments, permettent le plus souvent le diagnostic clinique de la maladie : l'examen du sang le confirme.

Faut-il discuter le diagnostic de la malaria avec le groupe des splénomégalies : splénomégalies avec anémie, du type Banti ou du type von Jack-Luzet, splénomégalies du Kala-azar, du typhus récurrent, splénomégalies

syphilitique, tuberculeuse, cirrhotique, etc. ? En pareil cas, la marche de l'affection, le caractère rythmé de la fièvre, les anamnestiques, la teinte spéciale du tégument, le séjour dans des pays palustres, plaident en faveur de l'infection par l'hématozoaire de Laveran. Il est évident que dans tous ces cas la différenciation clinique est insuffisante et que toute splénomégalie entraîne nécessairement l'examen cytologique et parasitologique du sang.

B) **Diagnostic hématologique ou de certitude**. — Toutes les considérations cliniques précédentes ne peuvent, en effet, fournir dans le diagnostic scientifique de la malaria que des présomptions sérieuses, sans doute, mais qui nécessitent la vérification microscopique. L'examen du sang et la recherche du Plasmodium apportent la certitude. Seuls, ils permettent en outre le diagnostic de la variété de paludisme. *C'est une vérité générale et qu'il importe de connaître et d'appliquer aussi bien en un pays indemne de malaria qu'en milieu exotique.* Dans tous les cas de doute clinique, la recherche — positive ou négative — de l'hématozoaire apporte donc le critère indispensable. Cette recherche microscopique doit parfois être faite avec patience et persévérance.

L'incertitude ne peut provenir que de la rareté du parasite dans le sang. Souvent, en effet, une quinisation antérieure, même à dose faible, a fait momentanément disparaître l'hématozoaire. Il suffit d'attendre pour le retrouver dans les examens ultérieurs.

Mais il importe de le reconnaître exactement.

Pour affirmer l'existence du Plasmodium à quelque espèce qu'il appartienne, on recherchera tous ses caractères morphologiques, le noyau, la vésicule périnucléaire et, si fin soit-il, comme dans les schizontes de P. præcox, l'anneau de cytoplasme basophile.

Quelles sont les causes possibles d'erreur pour un histologiste peu averti ?

Dans le *sang normal*, on ne peut confondre le Plasmodium avec un globule blanc. Dans le globule rouge normal, certains artéfacts peuvent induire en erreur : ce sont des sortes d'espaces incolores qu'une dessiccation ou une fixation mal faites peuvent déterminer. L'absence de contours précis, celle du grain rouge de chromatine et du protoplasma suffisent pour écarter toute possibilité d'erreur. Peut-être les globulins colorés par la méthode de Romanowsky pourraient-ils, à la rigueur, être confondus avec le Plasmodium. Certaines de ces plaquettes sont en effet intraglobulaires et ont la dimension de jeunes schizontes ; d'autres extraglobulaires et volumineux ont parfois un aspect semi-lunaire et pourraient être pris pour des corps en croissant. Mais, dans l'un et l'autre cas, l'élément n'a pas la composition du Plasmodium ; on n'y retrouve ni chromatine ni protoplasme différencié, ni pigment, mais seulement une masse granuleuse de coloration violacée et sans contours définis.

Dans *le sang pathologique*, pas plus que dans le sang normal, on ne peut confondre l'hématozoaire avec aucun leucocyte. En dehors des globulins dont nous venons de parler, seules certaines altérations des hématies peuvent induire en erreur : c'est d'abord la poïkylocytose qui en

déformant les hématies peut parfois leur donner l'aspect de petits croissants, mais leur centre ne contient pas la chromatine et le pigment de vrais gamètes semi-lunaires; c'est ensuite la polychromasie qui donne à l'hématie une teinte violacée diffuse; mais ici encore il n'existe pas à l'intérieur de l'élément, la chromatine nucléaire et le pigment caractéristiques de Plasmodium. Les hématies à granulations basophiles colorées au Giemsa peuvent être prises pour des hématies à grains de Schuffner ou de Maurer; mais les granulations basophiles sont bleues ou violettes, tandis que les grains de Schuffner ou de Maurer sont roses; enfin on ne trouve pas au milieu des granulations basophiles les éléments nucléaires et cytoplasmiques du plasmodium. La confusion est plus facile avec les restes nucléaires ou corps de Jolly inclus dans l'hématie, qui peut elle-même être en outre polychromatophile ou chargée de grains basophiles. Mais le reste nucléaire a les réactions de la chromatine du noyau de l'hématie nucléée, c'est-à-dire se colore en violet foncé par le Giemsa et non en rose comme le noyau de Plasmodium; il manque encore, si fin soit-il, le contour protoplasmique basophile de P. Quant à la confusion de P. avec les autres parasites du sang de l'homme, le trypanosome, le spirille de la récurrente, le Leishmania Donovani (hôte libre du sang ou inclus dans les grandes monocytes), les filaires enfin, nous ne pensons pas qu'elle puisse être faite en raison des différences morphologiques que présentent entre eux ces parasites.

La différenciation du P. dans le sang apparaît donc des plus faciles et il n'est nullement besoin d'être très exercé pour le reconnaître et l'affirmer quand il existe.

Ajoutons pour terminer que l'examen du sang paludéen fournit encore en dehors de la présence du Plasmodium, d'autres constatations en faveur de l'infection malarienne, savoir celle :

1° des monocytes mélanifères;

2° de la leucopénie avec lymphocytose.

PRONOSTIC DU PALUDISME

Rien n'est plus variable que le pronostic de l'infection paludéenne. Il diffère selon les *régions* palustres, selon les *conditions des individus* qui les occupent, selon les *formes cliniques* contractées, enfin selon le *traitement* plus ou moins actif suivi par le malade.

1° **Pronostic selon les régions.** — On peut affirmer d'une manière générale que le pronostic du paludisme s'aggrave d'autant plus qu'on se rapproche de l'équateur ou des régions tropicales. Généralement bénin dans les zones situées aux limites nord et sud de sa répartition géographique, le paludisme est au contraire souvent grave dans la zone équatoriale. La différence est dès lors très grande entre la malaria du Sénégal, du Cameroun, du Congo, de Madagascar, de l'Archipel de la Sonde, de Saïgon, de Panama et du Centre-Amérique, de la Guyane et des pays limitrophes d'une part, et entre la malaria du Nord-Afrique, du bassin méditerranéen, de la Perse, de l'Inde, de l'Australie, des États-Unis et du Brésil.

Dans chaque pays le pronostic du paludisme varie aussi selon les saisons. C'est ainsi que dans le Nord de l'Afrique la gravité de la malaria est plus grande dans le deuxième semestre de l'année que dans le premier.

2° **Pronostic selon les conditions des individus.** — Les populations autochtones des pays à malaria ont toujours subi d'une manière profonde et grave l'atteinte du paludisme. Le fait s'explique par les réinoculations plus ou moins nombreuses auxquelles ces populations sont exposées et par l'absence ou l'état incomplet d'immunité congénitale ou acquise contre la maladie. Cette gravité s'applique à tous les pays palustres, aussi bien ceux d'Europe que ceux des autres parties de la terre. Les tableaux décrivant l'état de ces populations sont du reste très nombreux.

A l'encontre des populations autochtones, les groupements humains qui ne séjournent qu'un temps restreint dans les pays à malaria sont atteints d'une manière moins grave par la maladie. Mais il convient dans cette appréciation de faire la part des cas où l'homme est à la fois soumis à un surmenage intensif, à une infection non moins intensive et surtout à une thérapeutique quinique insuffisante, et de ceux où les conditions précédentes n'existent pas. C'est ainsi qu'au début de la conquête de l'Algérie alors que toutes les causes favorisantes s'additionnaient, la mortalité de l'armée par paludisme fut de 1 sur 5.

L'expédition de Madagascar (1895) en est un autre et triste exemple. En quelques mois la mortalité a atteint près de 6000 décès, dans lesquels 72 pour 100 étaient attribuables au paludisme.

Quand, au contraire, le surmenage est moins intense, les soins médicaux meilleurs, le rapatriement plus largement appliqué, la mortalité des impaludés tombe à un chiffre très bas. Un bon exemple en est fourni par la statistique médicale du Maroc (1911) et aussi, malgré le nombre considérable de cas observés, l'expédition de Macédoine (1916).

Dans de semblables conditions le pronostic par paludisme devient d'une bénignité remarquable.

3° **Pronostic selon les formes cliniques.** — Le pronostic varie enfin selon les formes cliniques et par conséquent, puisque ces formes en dépendent, selon l'espèce de Plasmodium en cause.

De toutes les formes cliniques du paludisme, l'accès intermittent, tierce à P. vivax, quarte à P. malariæ, ou quotidien par double-tierce ou triple-quarte, est incontestablement le plus bénin. Des deux variétés le paludisme quarte est peut-être le plus anodin. Cette bénignité des paludismes tierce et quarte est déjà signalée dans les livres hippocratiques. Il est certain que les paludismes tierce ou quarte mettent rarement en danger la vie de l'impaludé. Mais leur traitement ne s'en impose pas moins

Le paludisme intermittent, quotidien ou irrégulier, à P. præcox, bien que généralement curable, grâce à une quinisation bien comprise, n'offre pas la même bénignité que les précédents. L'empreinte de l'organisme est plus profonde, l'anémie plus marquée. Nous savons que c'est cette forme de Plasmodium qui, seul ou associé à l'une des deux autres et spécialement P. vivax, est le facteur des fièvres continues, de la cachexie palustre, de l'accès pernicieux enfin.

H. Vincent et J. Rieux.

La fièvre rémittente ou pseudo-continue palustre, due elle aussi au même P. præcox, est déjà plus sévère que la fièvre intermittente. Son allure clinique implique une subintrance des accès et par conséquent une multiplication des éclosions plasmodiales. L'entrée en scène de phénomènes nerveux, caractérisant la forme typhoïde de cette fièvre palustre, assombrit encore le pronostic. Prise à temps et bien traitée, il est rare cependant que la fièvre, soit rémittente, soit pseudo-continue, entraîne la mort.

Le pronostic s'assombrit avec l'accès pernicieux, qui n'est en définitive qu'une variété particulièrement sévère du paludisme pseudo-continu et qui est dû, plus encore que celui-ci, à une pullulation extrême de P. præcox dans le sang des organes profonds. Tous les auteurs qui ont écrit sur le paludisme sont d'accord sur la gravité de l'accès pernicieux. La proportion de décès serait, d'après les auteurs suivants (A. Laveran) :

Bailly : 1 décès sur 2,25 cas; Nepple : 1 décès sur 2 cas; Antonini et Monard : 1 décès sur 5 cas; Maillot : 1 décès environ sur 5 cas; Haspel : 1 sur 5 cas; Pampoukès : 1 sur 4 cas.

Rappelons qu'un premier accès pernicieux guéri peut laisser une prédisposition à un second ou à un troisième accès qui peut être mortel.

Avec le paludisme chronique accompagné de cachexie nous atteignons au summum de la gravité de la maladie; on pourrait croire que le malade, ayant résisté aux manifestations aiguës antérieures, doit résister à la maladie chronique. En réalité cependant la perturbation de l'organisme est si profonde, que le retour à la santé est pour ainsi dire impossible, si le malade n'est point ou s'il est mal traité. Le cachectique palustre succombe dans un délai plus ou moins court, soit à un accès pernicieux, soit à la cachexie elle-même et à l'anémie, soit enfin à une complication, d'ordre généralement infectieux, en particulier la pneumonie et la fièvre typhoïde, ou plus proprement la typho-malaria, dont nous avons signalé, en exposant sa symptomatologie, l'extrême gravité.

Toutefois la médication rationnelle et longtemps poursuivie exerce, dans le paludisme chronique avec cachexie, comme dans les formes aiguës de la malaria, une influence très favorable sur l'évolution du mal.

La nature du traitement, l'administration, à doses suffisantes et répétées de la quinine, constituent, en conséquence, des facteurs de premier ordre qui commandent le pronostic, presque toujours bénin si la quinisation est bien faite, assombri et même grave si ce traitement est nul ou incomplet. L'accès pernicieux, l'anémie ou la cachexie palustres, sont les aboutissants habituels d'une thérapeutique négligée.

THÉRAPEUTIQUE DU PALUDISME

I. **Considérations générales.** — Le paludisme possède dans la *quinine* et dans ses sels un médicament *spécifique*. L'étude thérapeutique de la malaria est donc essentiellement subordonnée à l'administration de ce médicament. Ceci ne signifie cependant pas que d'autres agents thérapeutiques ne puissent être d'un certain secours dans le traitement du palu-

disme. Nous y reviendrons en terminant. Il convient de savoir, du reste, que les manifestations aiguës du paludisme peuvent dans certains cas s'arrêter momentanément sans médication quinique. Cette sédation, parfois prolongée, peut se faire dès le premier accès fébrile ou après une succession plus ou moins longue d'accès. On peut l'observer dans toutes les formes bénignes de la malaria, surtout dans la quarte.

La quinine demeure donc le médicament d'élection du paludisme. Chacun sait qu'à l'état naturel elle représente un des alcaloïdes contenus dans l'écorce de quinquina; sa formule chimique est $C^{20}A^{24}A_z^{2}O^{2}$; c'est une poudre blanche amorphe, très peu soluble dans l'eau. C'est pour augmenter sa solubilité qu'on la transforme en sels: les principaux sont : les chlorhydrates basique et neutre de Q., les plus riches en quinine; le sulfate; le bromhydrate, le sulfovinate, le lactate, le formiate de quinine; les sels neutres sont plus solubles dans l'eau que les sels basiques; les plus employés sont les chlorhydrates, le sulfate, le formiate.

Comment agit la quinine sur l'hématozoaire? La réponse à cette question n'avait jamais pu être formulée avant la découverte de Plasmodium. A. Laveran, en le découvrant, établit le premier que les sels de quinine tuent le parasite.

Depuis cette époque de nombreuses études ont été faites pour élucider le mode d'action de la quinine sur Plasmodium. Signalons celles de Mannaberg, Golgi et ses élèves, Ziemann, Schaudinn, etc. Au cours de la fièvre tierce bénigne et en employant des doses fractionnées (0 gr. 25 toutes les 6 heures) de chlorhydrate basique de quinine, on observe une véritable dégénérescence nucléaire et protoplasmique du parasite ([1]); cette action est très rapide sur les schizontes jeunes, plus lente sur les schizontes mûrs, plus lente encore sur les gamètes. L'action est la même sur les autres variétés de P., mais la résistance au médicament est plus grande pour P. præcox que pour P. vivax ou P. quartanum. Cette résistance atteint son maximum pour les gamètes de P. præcox.

L'action de la quinine n'est efficace que si le milieu sanguin en contient. Il n'est dès lors pas indifférent de connaître les règles de l'élimination du médicament. De nombreuses recherches récentes ont été faites sur ce sujet. On peut les résumer en disant qu'après l'administration d'un gramme de chlorhydrate de quinine, sa présence est révélée très rapidement (25 minutes) dans l'urine, que cette élimination a son maximum autour de la 6e heure, enfin qu'elle dure assez longtemps, toujours plus d'un jour, entre 30 et 50 heures.

Cette présence est facilement révélée par le réactif de Tanret, qui peut dès lors être utilisé, quand on a lieu d'établir un contrôle de l'absorption de la quinine chez ceux à qui elle est prescrite.

Modes d'administration. — La *voie buccale* demeure la plus suivie. L'emploi des pilules, que les sucs digestifs n'attaquent souvent pas, est à peu près abandonné. Les cachets et les comprimés sont parmi les préparations les plus simples et les plus efficaces. Les solutions sont peu employées à

1. J. Rieux. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1913, p. 153.

H. Vincent et J. Rieux.

cause de l'amertume très prononcée des sels de quinine. On conseille de la déguiser, pour faire absorber le médicament par les enfants, par exemple, dans divers excipients : confiture, miel, huile d'olives, beurre de cacao. Toutefois les sels quininés connus sous le nom d'euquinine et d'aristochine sont surtout recommandables chez les enfants, car ils n'ont pas de goût désagréable. Certains sels moins amers, comme le tannate de quinine, sont assez souvent utilisés. Ce sel est à la base de la chocolatine, si répandue en Italie. Mais la quinine ainsi préparée est moins soluble que celle des préparations salines et par conséquent d'action plus lente.

La *voie rectale* (lavements, suppositoires) reste une voie d'exception; elle ne trouve guère son application que dans la thérapeutique infantile.

La *voie sous-cutanée* et surtout *intramusculaire* a pris une extension très grande, parce qu'elle est rapide, sûre, et que les doses en sont rigoureuses. Les formules qui en ont été données sont des plus nombreuses. Les meilleures sont celles qui augmentent la solubilité du sel de quinine (en général, le chlorhydrate neutre) et qui en diminuent la douleur irritante. En voici des exemples :

Quinine (chlorhydrate neutre)	6 grammes.
Antipyrine	4 —
Eau distillée	10 —

Stériliser.

Chaque centicube contient 0 gr. 50 de quinine.

2° (Gaglio) :

Chlorhydrate de quinine.	5 grammes.
Uréthane.	5 —
Eau distillée	5 —

Faire dissoudre en chauffant légèrement. Stériliser.

Chaque unité contient 0 gr. 50 de quinine. Cette formule est excellente.

3° (Abrami) :

Chlorhydrate de quinine	10 grammes
Antipyrine	1 gr. 50
Eau distillée	200 grammes

Stériliser. Cette solution est isotonique.

Les injections doivent être faites avec les précautions aseptiques de rigueur, de manière à éviter les accidents de suppuration, de gangrène et même le tétanos, dont l'évolution est favorisée par la présence des sels de quinine (H. Vincent).

Enfin, la *voie intraveineuse* a été quelquefois préconisée, mais plus souvent peut-être rejetée. Jeanselme et Manaud [1] ont récemment recommandé, pour éviter la phlébite locale, de diluer dans 100 cc. la solution salée à 7,5 0/00 la préparation suivante :

Chlorhydrate basique de quinine . . . . (ou mieux bichlorhydrate de quinine)	1 gramme
Uréthane.	0 gr. 50
Eau	2 cc. 5

et de l'injecter lentement dans la veine du pli du coude.

1. Jeanselme et Manaud, *Presse médicale*, 31 mai 1917.

Les indications de la voie intraveineuse sont pratiquement exceptionnelles. L'ingestion et l'injection sous-cutanée ou intramusculaire sont classiques.

A priori, les injections sous-cutanées paraissent supérieures par la rapidité d'absorption, l'exactitude du dosage, l'opportunité de l'injection elle-même. En pratique cependant, d'après Giemsa et Schaumann (1907), la quinine introduite par voie sous-cutanée serait détruite, dans le milieu organique, en proportion plus grande que quand elle y pénètre *per os*, et par conséquent son activité vis-à-vis du Plasmodium serait diminuée d'autant. La voie sous-cutanée a donc des indications formelles dans les formes graves du paludisme et lorsqu'on veut agir vite, ou bien quand la voie digestive ne peut être suivie (troubles gastriques, vomissements). Mais la voie buccale demeure la voie habituelle de la quinisation.

II. **Règles de la quinisation**. — A quelles règles dès lors obéir pour réaliser le meilleur emploi de la quinine?

1° Pour traiter le *paludisme primaire* ou d'invasion, et tâcher d'obtenir une « stérilisation » — ou mieux peut-être un « blanchiment » — rapide de l'impaludé récent, en tuant les premiers schizontes et en empêchant du coup la formation des gamètes, facteurs des rechutes du paludisme secondaire, il est logique d'avoir recours à une quinisation *intense* et *précoce*. Abrami [1] a, en particulier, insisté sur ce fait, en proposant, pour y parvenir, les doses de 3 grammes de quinine par jour, 1 gr. 50 le matin, 1 gr. 50 le soir, de préférence en injection sous-cutanée, pendant toute la durée de la période fébrile initiale plus 2 jours d'apyrexie,

La même médication quinique, systématique et prolongée, tant que dure la fièvre et tant que persistent dans le sang les gamètes, retrouve son application dans le *paludisme secondaire à forme continue* ou *rémittente*. La dose quotidienne de quinine peut être abaissée à 2 grammes ou 1 gr. 50, soit par doses fractionnées dans le but de ménager les voies digestives toujours troublées, soit par injections sous-cutanées ou intramusculaires biquotidiennes.

Dans l'*accès pernicieux*, il faut encore agir vite et fort. Maillot a donné dans un cas jusque 8 grammes de quinine en lavement. Il est difficile en injection de dépasser 3 gr. par jour; au delà le médicament peut devenir toxique. Mais il faut intervenir très tôt et énergiquement par injections sous-cutanées (0 gr. 60 renouvelé 15 à 30 minutes après, si le malade n'a pas repris connaissance), par injections intraveineuses enfin. Si, dans bien des cas, la quinisation, même excessive, demeure impuissante, elle n'en est pas moins le seul moyen qui permette d'espérer la guérison. On lui associera avec fruit la médication tonicardiaque, la balnéation froide — ou au contraire le réchauffement (accès algides) — avec injections intraveineuses copieuses de sérum adrénaliné, les ponctions lombaires quotidiennes, voire la saignée en cas d'accès comateux ou convulsif (Gros).

2° La thérapeutique des *accès intermittents*, tierce ou quarte, du paludisme secondaire accuse une plus grande variété de tous les auteurs, dont les uns préconisent les doses massives, les autres des doses fractionnées.

A. Laveran donne comme formule générale : 1 gr. de quinine pendant les

1. Abrami. *Presse médicale*, 22 mars 1917.

5 premiers jours, 0 gr. 60 à 0 gr. 90 les 8e, 9e et 10e; puis les 15e et 16e, enfin les 21e et 22e; dans l'intervalle de ces jours pas de quinine. Mais il reconnaît lui-même que cette méthode doit subir des variantes selon la gravité de l'infection et selon l'âge de l'infection. H. Vincent prescrit 1 gr. ou 1 gr. 50 le jour présumé de l'accès, 7 heures avant son début, puis renouvelle la dose les 4e, 5e et 6e jours suivants; il recommence sur les mêmes données s'il survient un accès intercurrent à une date non prévue. Cette pratique lui a donné d'excellents résultats. R. Koch donnait 1 gramme en une seule fois, 4 à 6 heures avant l'accès.

Ravaut (1), dans sa « cure de blanchiment » du paludisme secondaire, formule :

a) Donner systématiquement la quinine pendant 2 jours (2 grammes par jour), puis de l'arsenic les 2 jours suivants, puis 2 grammes de quinine pendant 2 jours et ainsi de suite pendant 2 mois.

b) Repos de 10 jours.

c) Reprise du traitement pendant 20 jours. La durée de la cure est donc de 2 mois.

Parmi les auteurs, partisans des doses fractionnées, citons Nocht qui donne cinq doses de 0 gr. 20 de 2 h. en 2 h. à partir du matin, pendant 8 jours et reprises après quelques jours de repos. Une méthode inspirée de celle-ci, consistant en la prise toutes les 6 heures de 0 gr. 50 de quinine, a eu entre nos mains, des résultats aussi favorables que celle des doses massives, dans le traitement du paludisme secondaire bénin tierce ou tropical (Rieux).

Elle a plus encore peut-être ses indications dans la cure si longue et si délicate du *paludisme chronique avec cachexie*. Pour obtenir alors la « désinfection » du paludéen, si profondément atteint, il faut prolonger la quinisation. Cette prolongation paraît plus supportable avec les doses fractionnées (0 gr. 25 toutes les 6 heures, ou 0 gr. 50 toutes les 8 heures). On la suspendra 1 ou 2 jours par semaine. Très efficacement enfin, on lui adjoindra l'arsenic et l'adrénaline.

III. ***Inconvénients de la quinine***. — La quinine n'est pas sans présenter quelques inconvénients. A vrai dire ces derniers s'observent surtout quand on fait usage des doses trop élevées et très rarement quand on emploie les doses fractionnées : d'où la nécessité de celles-ci dans toute quinisation prolongée. Les inconvénients de cette médication héroïque ne sauraient évidemment en faire négliger les avantages si précieux dans la thérapeutique du paludisme.

On a attribué à la quinine certains cas de mort. Mais beaucoup de cas cités ne sont nullement probants; car l'intoxication grave n'est observée qu'à la suite de doses considérables du médicament. Les cas où les doses faibles ont pu déterminer des accidents sérieux relèvent de l'idiosyncrasie; ils sont véritablement trop rares pour qu'on en doive tenir compte en thérapeutique générale. Néanmoins, comme le conseille A. Laveran, « il importe que le clinicien soit prévenu que la quinine peut provoquer des symptômes

1. Ravaut. Syphilis. Paludisme. Amibiase. Masson et Cie. *Coll. Horizon*, 1917, p. 49.

inquiétants, tels que délire, vertiges, ivresse quinique, vomissements, hyposthénisation du système nerveux, afin qu'il ne confonde pas ces symptômes avec ceux de la fièvre, ce qui le conduirait encore à augmenter les doses du fébrifuge [1] ».

Parmi les accidents imputables à la quinisation il en est un des plus importants : c'est l'*accès hémoglobinurique* d'origine quinique. Nous aurons à en reparler à propos de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Cette hémoglobinurie quinique, quoique très rare, sinon exceptionnelle, dans les conditions les plus usuelles, peut cependant succéder, chez certains sujets prédisposés, à l'absorption de faibles doses de sel de quinine. Chez ces malades particuliers la quinine ne fait que déclancher le phénomène d'hémolyse. Il convient alors, si l'hémoglobinurie a déjà été observée, de la prévenir en donnant, en même temps que la quinine, du chlorure de calcium à raison de 3 et 4 grammes par jour (H. Vincent).

Des autres accidents de la quinisation nous citerons : les *bourdonnements d'oreilles*, qui sont très fréquemment observés et vont souvent jusqu'à la surdité momentanée, quelquefois jusqu'aux vertiges; les *troubles de la vue* qui peuvent atteindre à l'amblyopie, passagère, elle aussi : on les combat l'un et l'autre en associant à la quinine du sulfate d'atropine; quelques *éruptions* enfin, urticariennes ou scarlatiniformes.

IV. ***Adjuvants de la quinine***. — L'efficacité des sels de quinine dans la thérapeutique de la malaria est si grande qu'aucun autre agent ne saurait les remplacer. La plupart des autres médicaments ne sont que des *adjuvants* de la quinine. Ils n'en méritent pas moins d'être pris en considération.

Les meilleurs sont *les composés arsenicaux*.

L'action bienfaisante de l'arsenic dans le traitement de la malaria est telle qu'on a parfois pensé trouver en lui un succédané de la quinine : cette thèse a été surtout défendue par Boudin, qui prescrivait jusqu'à 0 gr. 10 d'ac. arsénieux (solution à 1/1000e) dans la journée. Plus récemment, on a recommandé les composés organiques d'arsenic, comme autres succédanés de la quinine. M. le professeur Armand Gautier, en introduisant dans la thérapeutique le cacodylate de soude et l'arrhénal, a rendu un grand service. Enfin les nouveaux composés arsenicaux, tels que l'atoxyl, le salvarsan, le novarsénobenzol, employés dans le traitement d'autres affections parasitaires (trypanosomiase, typhus récurrent, syphilis), ont eu, eux aussi, leurs applications dans la thérapeutique de la malaria. Certains auteurs ont obtenu des améliorations, en particulier dans la tierce à P. vivax. Toutefois la valeur de ces médicaments n'est en rien comparable à celle des sels de quinine.

On a pu, sans doute, sous la seule influence des composés arsenicaux, constater la cessation d'accès paludéens; nous en avons observé nous aussi quelques cas. Mais il est incontestable que l'action thérapeutique isolée des composés arsenicaux est le plus souvent impuissante. Elle ne saurait supporter la comparaison avec celle de la quinine. Il convient donc de ne pas compter sur son emploi exclusif. Les arsenicaux rendent néanmoins des

1. Laveran. *Traité du Paludisme*, 1907, p. 479.

services réels dans le cas de paludisme ancien, avec persistance des gamètes semi-lunaires, qui sont si rebelles au traitement. Leur emploi doit être associé à celui des sels de quinine.

En conséquence, l'arsenic et ses composés ont, dans la thérapeutique de la malaria, une action complémentaire de celle de la quinine, une influence reconstituante qui s'adresse aux organes hématopoiétiques, provoque la régression de la splénomégalie, prépare la réparation de l'anémie et la reconstitution de l'état général, exerce enfin une action réelle sur l'hépatite palustre. Toutes les formules arsenicales y parviennent : cacodylate de soude, liqueur de Fowler, etc.

Après l'arsenic, se placent l'adrénaline et surtout les extraits totaux de surrénales qui ont une indication précise tant dans les accès aigus, pernicieux en particulier, que dans la cachexie palustre.

Enfin le fer, sous forme de tartrate ferrico-potassique, la noix vomique, les eaux minérales alcalines (Vichy, Boulou), surtout les cures de climat et d'altitude, ont aussi un rôle bienfaisant. Leur action, combinée à celle de l'arsenic et de l'adrénaline, est importante dans le cas de paludisme chronique avec cachexie et splénomégalie. A l'égard de cette dernière, on a assez souvent autrefois pratiqué la splénectomie. Cette opération n'est pas sans dangers. La thérapeutique par les rayons X et par le radium la remplacera avantageusement.

ÉTIOLOGIE

Nous avons établi comme une loi fondamentale, dans l'étude *clinique* de la malaria, sa relation absolue avec l'hématozoaire de Laveran. Nous devons également formuler, comme une loi fondamentale de son *étiologie*, sa relation absolue avec le moustique, et plus proprement avec l'Anophèle. « Il n'y a pas de paludisme sans anophélisme. » Cette loi, désignée sous le nom de *loi de Grassi*, et défendue par A. Laveran, absorbe aujourd'hui toute l'étiologie de la malaria. Toutes les causes telluriques, miasmatiques, de l'ancienne épidémiologie, considérées encore aujourd'hui comme causes secondes, ne valent qu'en tant qu'elles favorisent l'évolution et la multiplication de l'Anophèle. Nous en parlerons d'abord, avant d'entreprendre l'étude de l'Anophèle lui-même.

I. ***Causes prédisposantes***. — De ces causes, les unes sont inhérentes à l'homme, les autres appartiennent au monde extérieur.

a) **Causes extrinsèques**. — Les causes extérieures à l'homme, qui jouent un rôle dans l'étiologie de la malaria, sont des plus importantes à connaître, car elles influencent l'évolution de l'agent pathogène.

Signalons d'abord l'action de la *température extérieure*, à laquelle se rattache naturellement celle des *climats* et des *saisons*. La température extérieure, pour être favorable, doit permettre d'une part la vie du moustique, et de l'autre, le développement du Plasmodium dans le corps de l'insecte. La température optima est de 28° à 30°. C'est celle des pays tropicaux ou prétropicaux. Si la température est trop inférieure, la sporogonie du Plas-

modium est entravée. Il en est de même pour une température trop élevée, comme celle des oasis sahariennes en été. Enfin, cette température favorable peut être produite artificiellement l'hiver par le chauffage des habitations; elle expliquerait la production des cas de paludisme en hiver dans les régions palustres; les Anophèles rappelés à la vie active par cette température, deviendraient dès lors capables de transmettre la malaria (R. Koch).

Quant à l'influence des saisons, elle est manifeste au moins pour les contrées où elles sont nettement établies. Ce n'est pas le cas pour le Centre africain, la Guyane, plus généralement les pays tropicaux, où l'on peut observer du paludisme de première invasion toute l'année. Mais l'observation en est, au contraire, très nette pour les régions prétropicales, le bassin méditerranéen pour l'hémisphère nord, par exemple, et les pays de même latitude pour l'hémisphère sud. Le paludisme est, dans ces régions, une maladie de l'été et du début de l'automne, de la période chaude en un mot. Ainsi Celli, sur une statistique de 95 000 cas, établit qu'en Italie le paludisme de première invasion se montre en juillet-août, continue en septembre, pour diminuer ensuite. Dans l'hémisphère sud, c'est surtout d'octobre à avril que s'observe le paludisme de première invasion. Aussi a-t-on pu dire que le soleil est un véritable agent régulateur du paludisme. Dans tous les cas, la relation avec l'Anophèle est facile à vérifier. C'est ainsi que dans les régions prétropicales de l'hémisphère nord, ce moustique apparaît en juin et disparaît en novembre-décembre. A. Laveran l'a nettement établi pour la région de Constantine en particulier.

L'infection malarique se contracte surtout le *soir*, après le coucher du soleil, et la *nuit*. Les anophèles piquent en effet l'homme, surtout à cette période de la journée. Pour des raisons faciles à comprendre, l'habitant des villes est moins exposé à l'infection que celui des campagnes. La Campana romana est beaucoup plus fébrigène que Rome, les terres africaines beaucoup plus que les villes, telles qu'Alger, Fez, Casablanca, etc. Les Anophèles sont, en effet, des insectes ruraux, contrairement à d'autres moustiques, le Culex par exemple.

L'influence de *l'humidité du sol*, ou, plus explicitement, des *eaux*, est particulièrement grande. Sa relation avec le paludisme est connue depuis longtemps. C'est à elle qu'on doit le terme même de « paludisme » ou de « fièvre palustre ». Les régions palustres sont, en effet, avant tout, des régions marécageuses et fluviales. Il serait excessif de les énumérer toutes. Citons la Camargue, la Sologne, les Dombes, les marais salants de la Charente en France; les Marais-Pontins en Italie; les polders de la Hollande; les estuaires du Nil, de l'Indus, du Gange; les rizières du Tonkin; les vallées avec les oueds dans le nord de l'Afrique; les grands fleuves du Centre-Afrique et de l'Amérique. Or, comme nous le verrons, toute la vie larvaire de l'Anophèle se passe à la surface de l'eau. Il y a cependant quelques exceptions à ces faits. C'est ainsi que le paludisme manque aux îles Canaries, à l'archipel Bismark, à la Nouvelle-Calédonie, à Antigua, à La Barbade, en Polynésie, en Tasmanie, à la Nouvelle-Zélande, où cependant existent de nombreux marais.

H. VINCENT et J. RIEUX.

Les *pluies*, en favorisant le développement des lacs, des marais, des fleuves, même des flaques d'eau, favorisent le développement des Anophèles. Au Soudan, la saison paludéenne coïncide avec la saison des pluies, en particulier son début et sa fin. Le forage des puits artésiens, en amenant à la surface du sol l'eau de la nappe souterraine, a permis l'apparition du paludisme là où il était jusqu'alors inconnu (El Goléa, 1885). Inversement la *sécheresse*, qui supprime l'eau de la surface du sol, en particulier dans les régions tropicales et prétropicales, s'oppose à la pullulation des Anophèles et par conséquent à l'extension de la malaria. Les régions sahariennes, en dehors des points d'eau, ne sont pas palustres; les années de sécheresse en Nord-Afrique sont des années de faible morbidité par paludisme. Ainsi le poste de Berkane (Maroc oriental) considéré à juste titre comme un foyer des plus importants d'endémie palustre, a été presque totalement épargné en 1913, année de sécheresse. L'assèchement artificiel du sol par le drainage, les plantations, etc., joue le même rôle.

Le *sol* a été souvent mis en cause dans l'ancienne littérature. C'est à son influence présumée qu'on doit le terme de « fièvre tellurique ». Les travaux de terrassement quels qu'ils fussent (constructions, conduits d'amenée d'eau, agriculture et surtout défrichement) ont été justement incriminés. Rappelons, en Europe, les grands travaux qui ont été suivis d'épidémies de paludisme : construction des canaux du Languedoc, de la Marne au Rhin, de Mannheim, de Beaucaire, la construction de chemins de fer, etc., et en Afrique, les premiers temps de la colonisation algérienne et, plus récemment, la campagne de Madagascar. Il est certain que ces travaux n'agissent pas directement, mais par l'intermédiaire du moustique. La preuve en est que, s'ils sont effectués en dehors de la saison palustre, en hiver, par exemple, en Algérie, ils n'entraînent en rien le paludisme. Les observations bien prises d'épidémies de paludisme, au cours de travaux de terrassement, démontrent toujours la présence d'individus infectés, d'Anophèles adultes — et par conséquent de réservoirs de germes — et de points d'eau avec gîtes de larves. Ajoutons qu'à défaut de marais ou de rivières, certaines plantes (népenthès, bananiers, cocotiers, bambous), en retenant l'eau sur leurs feuilles ou dans leur tige, favorisent le développement des larves d'Anophèles et la transmission du paludisme. Inversement, l'éloignement du sol, tel qu'on peut l'obtenir à bord de bateaux distants d'une côte palustre de 300 à 500 mètres, a maintes fois été signalé comme un moyen de préservation de la malaria. Rappelons, comme exemple, que les marins habitant, en 1895, les navires ancrés dans le port de Majunga, à 300 mètres de la terre, ont été totalement préservés du paludisme qui a sévi avec tant d'intensité sur les troupes débarquées.

L'influence de l'*altitude* joue également un rôle, mais elle est moins considérable que celle des causes précédentes. Si le paludisme fréquente surtout les vallées, la raison en est due à la présence de cours d'eau bien plus qu'à l'altitude. Les régions montagneuses sont généralement peu palustres, mais à partir d'une certaine altitude (1000 m. environ) et à condition que des cours d'eau et des lacs n'y existent pas. Les variations de la température, généralement plus grandes que dans les vallées, gênent le développe-

ment de l'Anophèle. Enfin, l'incapacité des moustiques « de s'élever directement en hauteur » est encore un obstacle (Ed. et Et. Sergent).

b) **Causes individuelles ou intrinsèques.** — Parmi les causes individuelles qui favorisent les manifestations du paludisme, on peut signaler :

Le *traumatisme*, qui influe sur les rechutes du paludisme.

La *misère physiologique*; la malaria sévit davantage sur les populations pauvres et travailleuses que sur les riches et oisives, les premières étant beaucoup plus exposées que les autres, par leurs travaux, par leur mode de vie et par leurs habitations, à la piqûre des Anophèles. Enfin les récidives sont plus fréquentes et la gravité de l'infection plus grande chez les premières que chez les autres. Les *troubles digestifs*, certaines *intoxications*, parmi lesquelles l'alcoolisme, jouent le même rôle favorisant et aggravant. Il en est de même du *refroidissement*. Celli a signalé la gravité du paludisme sur les paysans italiens pauvres, mal vêtus, dormant la nuit dans les cavernes ou en plein air et exposés à la double influence des piqûres d'Anophèles et du froid. Le *coup de chaleur* est aussi un important facteur d'aggravation de la malaria; son mode d'action ne diffère pas de celui de l'hyperthermie sur l'évolution des infections latentes, le tétanos par exemple (H. Vincent); il est fréquent que l'accès pernicieux succède à un coup de chaleur frappant un impaludé grave.

Les diverses *races* humaines ne se présentent pas devant le paludisme avec une égale prédisposition. La race noire montre vis-à-vis de la malaria une résistance remarquable. Cependant elle n'est nullement épargnée par le paludisme, et les noirs, soumis aux mêmes conditions d'infection que les blancs, paient même un large tribut à la maladie. Dans l'armée américaine, les troupes noires ne sont pas moins épargnées que les troupes blanches et dans certains cas, pendant la guerre hispano-américaine par exemple, les éléments noirs ont été proportionnellement plus frappés que les éléments blancs. Enfin, dans les pays tropicaux, les porteurs d'hématozoaires — à l'égal des porteurs de filaire — sont très nombreux parmi les noirs.

En réalité, la résistance relative ou apparente des noirs vis-à-vis de la malaria est le résultat d'une immunité acquise, conséquence elle-même d'une infection renouvelée qui remonte le plus souvent à l'enfance. Mais cette immunité n'est jamais que relative et les noirs soumis à des fatigues, à des privations, peuvent contracter du paludisme grave. En outre, cette immunité disparaît chez les noirs qui quittent les contrées palustres pour habiter des régions salubres; s'ils retournent dans les contrées infestées de paludisme, ils contractent la maladie comme tous nouveaux arrivants.

Au reste, cette immunité relative et acquise n'est pas spéciale à la race noire. Celli l'a relevée pour les Italiens habitant les régions malsaines de la campagne romaine. R. Koch l'a signalée également chez les indigènes de Java et de Batavia, dont la population infantile, en particulier les enfants de moins d'un an, est fortement impaludée, alors que les adultes sont, pour ainsi dire, indemnes. On l'a observée également pour la population arabe d'Algérie; Ziemann enfin, l'a relevée chez les Duallas.

II. ***L'Anophèle.*** — La relation qui unit l'Anophèle au paludisme et réciproquement n'est plus contestée. Il est démontré que les paludéens, trans-

portés en un pays salubre, sont incapables d'y allumer un foyer de malaria, si les Anophèles ne l'habitent pas. Inversement, les Anophèles existent dans bien des régions du globe sans qu'on y observe de paludisme (Laveran). C'est que le paludéen, « réservoir de virus », y est absent. Le paludisme, maladie du globule sanguin, est donc une *maladie d'inoculation*. Les seules restrictions à ces faits sont les cas où le Plasmodium ne peut achever son cycle sporogonique dans l'organisme de l'Anophèle, soit parce que la température extérieure est trop froide, soit parce que l'Anophèle, dans certains pays, se nourrit du suc de fruits acides, qui nuirait à la fécondation des macrogamètes dans l'estomac du moustique (Schoo). L'étude du paludisme ne saurait donc être complète sans une connaissance approfondie de l'Anophèle et de sa biologie.

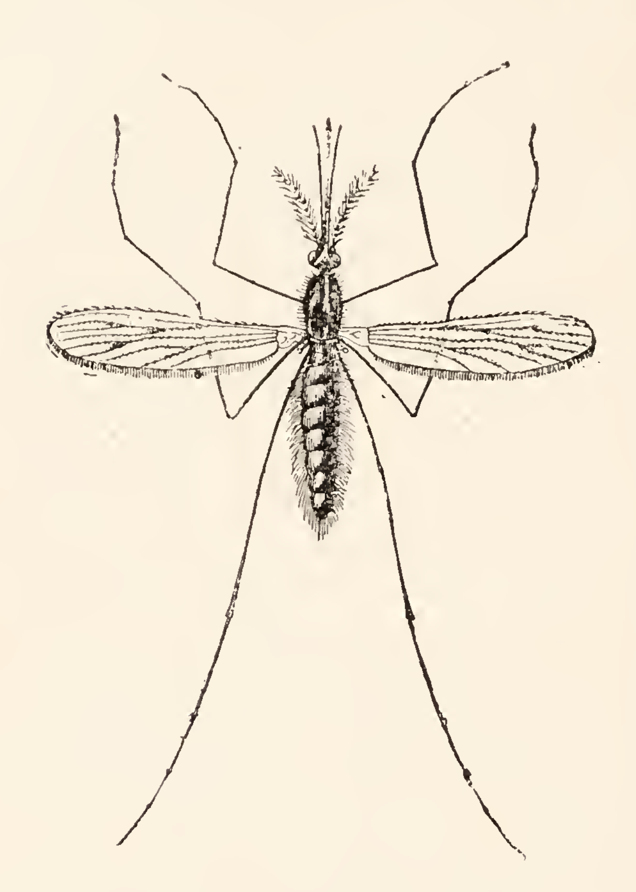


Fig. 64. — Anophèle maculipennis. (D'après A. Laveran.)

1° **Description générale de l'Anophèle.** — L'Anophèle appartient à la famille des *Culicidés*, sous-ordre des *Nématocères*, ordre des *Diptères*. La famille des Culicidés comprend elle-même trois genres : le genre *Anophèles*, le genre *Culex*, le genre *Aède*. Les deux premiers sont les plus répandus et les plus importants à connaître pour pouvoir être différenciés. La séparation des genres est basée sur les rapports qui existent entre la longueur des palpes et celle de la trompe ou proboscide, dont la tête est munie : chez Anophèle, mâle et femelle, palpe et trompe sont d'égale longueur; chez Culex femelle, les palpes sont beaucoup plus courts que le proboscide, et chez Culex mâle, ils sont un peu plus longs; enfin chez Aède mâle et femelle, ils sont plus courts que la trompe. La seule confusion possible ne peut donc être faite qu'entre Anophèle mâle et femelle et Culex mâle; il suffit dès lors de différencier Anophèle femelle d'Anophèle et Culex mâles. Cette différenciation est basée sur les antennes, qui sont placées sur la tête, à côté des palpes et de la trompe et qui sont garnies de poils rares et courts chez la femelle, de poils longs et soyeux chez le mâle.

En résumé, *tout Culicidé présentant, à l'examen de la tête, des palpes et une trompe d'égale longueur et des antennes munies de poils rares et courts*, peut être tenu pour un *Anophèle femelle*.

Nous ne croyons pas utile de donner dans ses détails la morphologie des Culicidés et des Anophèles en particulier. Nous nous en tiendrons à l'essentiel. Les figures ci-jointes, empruntées au Traité du Paludisme de A. Laveran (1907), remplacent d'ailleurs bien des descriptions.

Le moustique mâle est incapable de sucer du sang; sa trompe ne lui permet que la succion des sucs végétaux. La femelle, avide de sang, perfore la peau avec son labrium et son hypopharynx; elle élargit ensuite la piqûre avec ses maxilles et ses mandibules, puis elle coule dans la plaie sa salive,

qui détermine, par son irritation, de la vasodilatation immédiate et un afflux sanguin. Le sang aspiré passe du pharynx dans l'œsophage, puis dans l'estomac, qui représente la partie renflée du tube digestif, enfin dans l'intestin. L'histologie de ce tube digestif est constituée par une assise de cellules cubiques et, au-dessous d'elles, par des fibres musculaires. Entre cette paroi et le squelette externe du corps existe une cavité générale désignée sous le nom de « cavité cœlomique ». Au-dessous de l'œsophage, dans le thorax, sont situées les glandes venimo-salivaires, au nombre de trois, dont le canal excréteur commun s'ouvre à la base du proboscide. Une parcelle de liquide salivaire est inoculée sous la peau à chaque piqûre et avant toute aspiration de sang.

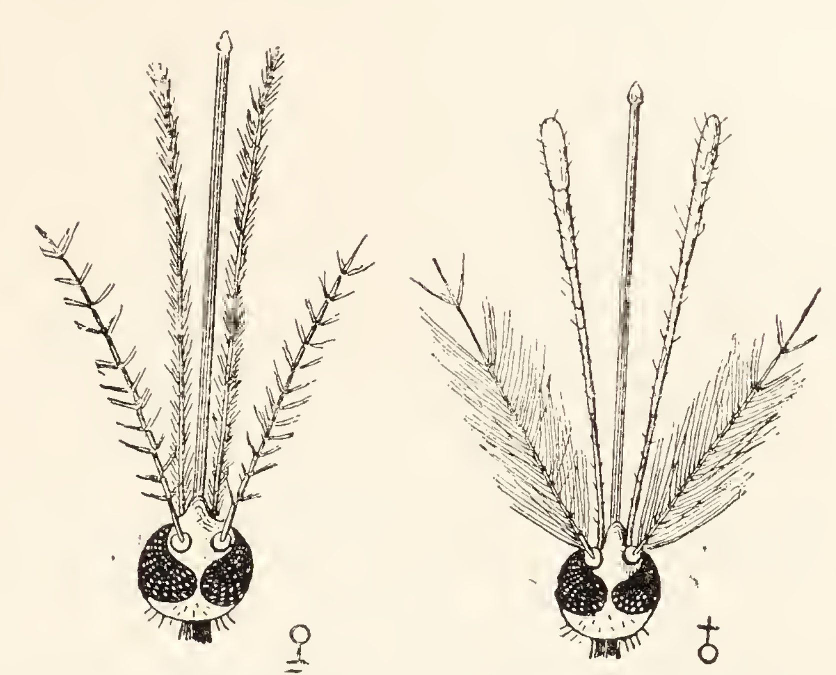


Fig. 65. — Tête de *Anopheles maculipennis* ♀. Fig. 66. — Tête de *Anopheles maculipennis* ♂. (D'après A. Laveran.)

Les ailes, au nombre de deux, présentent à leur surface et parfois sur leur bord antérieur (ou costa) des taches qui servent à la détermination des espèces. Les Culicidés adultes ont une pose à la surface des objets (murs) qui permet souvent de les reconnaître. Les Anophèles, prenant appui sur les pattes antérieures et médianes, relèvent les pattes postérieures, ainsi que la partie postérieure du corps, qui fait avec la paroi un angle de 70° à 90°. Les Culex, au contraire, s'appuient sur leurs six pattes et leur corps est parallèle à la paroi sur laquelle ils se sont posés.

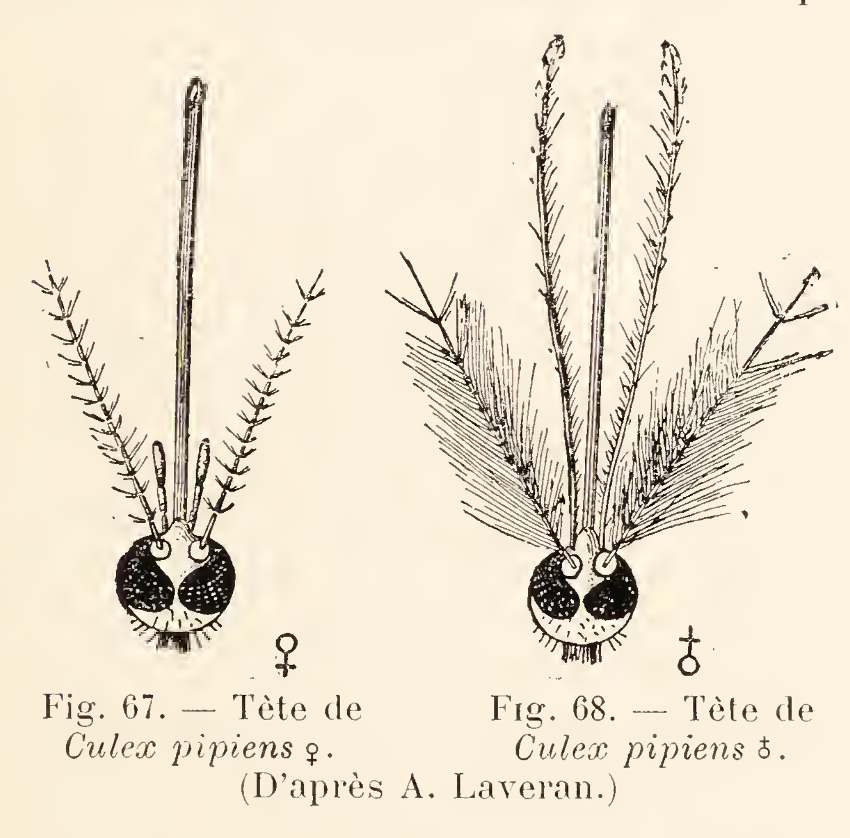


Fig. 67. — Tête de *Culex pipiens* ♀. Fig. 68. — Tête de *Culex pipiens* ♂. (D'après A. Laveran.)

Les moustiques déposent leurs *œufs* la nuit à la surface des eaux calmes. Chaque femelle peut en pondre 100 à 150 à la fois. Les œufs des Anophèles sont elliptiques et montrent sur leurs faces latérales des sortes d'ailes qui, à la manière de flotteurs, facilitent leur maintien sur l'eau; ils sont isolés ou parfois agglomérés par petits amas en forme d'étoiles. Les œufs des Culex, au contraire, ont une forme ovalaire, avec une extrémité plus arrondie que l'autre, et constituent des amas en manière de radeau ou de nacelle. Chaque femelle peut en pondre 300 à 400 à la fois.

Sous nos climats, la larve éclôt 2 à 3 jours après la ponte; sous les tropiques, l'éclosion *in vitro* a lieu en 24 heures.

H. VINCENT et J. RIEUX.

Les *larves* qui naissent des œufs vivent dans l'eau, mais affleurent à la surface pour pouvoir respirer. Dans cet acte, les larves d'Anophèles se placent horizontalement par rapport à la surface; celles de Culex, pourvues d'un siphon respiratoire, prennent contact avec la surface de l'eau par l'extrémité de ce siphon et occupent alors une position perpendiculaire ou oblique par rapport à cette surface, la tête en bas.

Les *nymphes* ou *pupes* continuent la vie larvaire des Culicidés: mais les différenciations entre espèces sont assez difficiles à préciser. Au bout de 3 à 4 jours, la nymphe subit sa métamorphose, devient « imago » et enfin insecte adulte.

2° **Biologie des Anophèles.** — Le mode de vie des moustiques en général et des Anophèles en particulier n'est pas absolument identique pour toutes

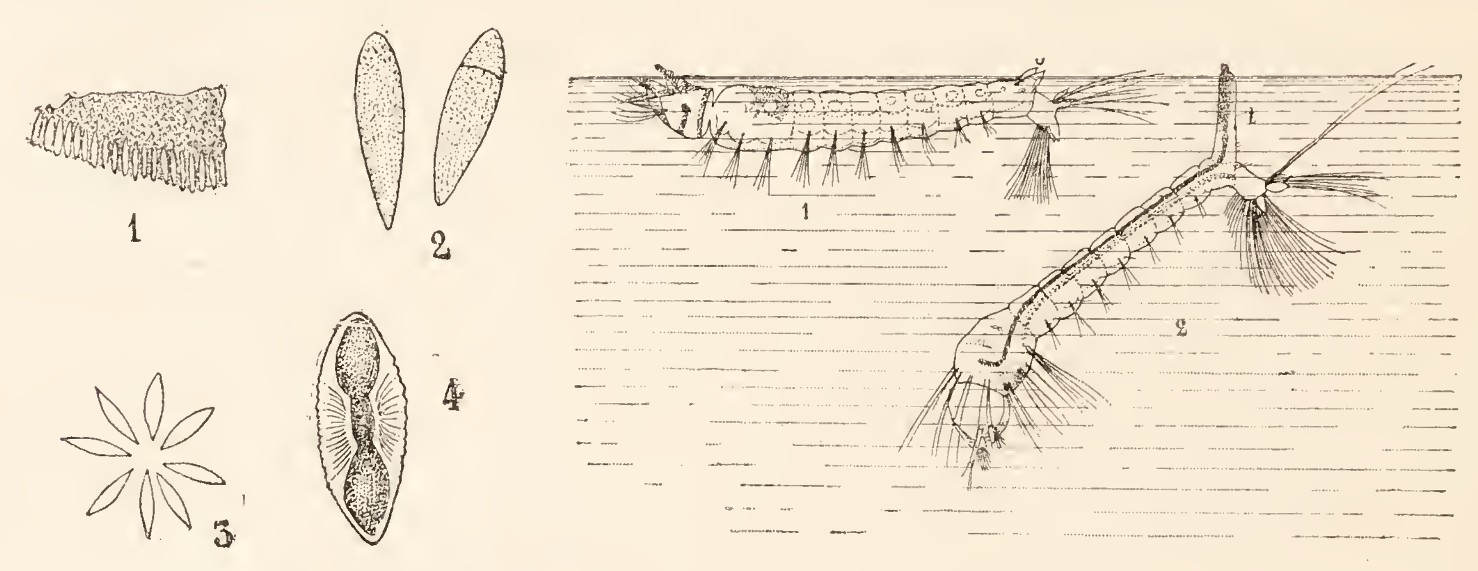


Fig. 69. — 1, œufs de *Culex* accolés les uns aux autres; 2, deux œufs de *Culex* fortement grossis; 3, œufs d'*Anophèles* disposés en étoile; 4, un œuf d'*Anophèle* fortement grossi. (D'après A. Laveran.)

Fig. 70.
1, larve d'*Anophèle*; 2, larve de *Culex*.
(D'après A. Laveran.)

les espèces. Le fait est surtout connu pour la vie larvaire. « Ce qui est vrai pour l'une d'elles ne l'est pas toujours pour les autres. Certaines espèces aiment les eaux profondes; d'autres vivent dans les mares ayant très peu de profondeur; certaines ne se développent que dans les eaux stagnantes; d'autres préfèrent les bords des petits cours d'eau. Certaines restent au fond des bois, sont « sauvages »; d'autres vivent à proximité des agglomérations et pénètrent en grand nombre dans les habitations [A. Laveran) [1]]. »

La première condition nécessaire à la vie des Anophèles est la *présence de l'eau*, dans laquelle l'insecte dépose ses œufs et passe sa vie larvaire et nymphéale. Cette eau est le plus souvent une eau stagnante et peu profonde, comme celle des marais; mais toute eau stagnante peut servir à la vie aquatique des œufs, des larves et des pupes : l'eau ralentie des bords des cours d'eau, les flaques d'eau de pluie, les trous laissés dans le sol par les pieds des animaux, par les roues et que l'eau de pluie remplit, les fossés, les vases de toute sorte (tuiles, vieilles poteries, etc.) contenant de l'eau pendant toute la durée de l'évolution des œufs et des larves, c'est-à-dire pendant 15 jours au moins. Une eau naturellement remuante ou agitée par le vent qui pro-

1. A. Laveran, *Traité du paludisme*, 1907, p. 189.

voque des rides sur sa surface gêne le développement des œufs et des larves. La végétation de plantes aquatiques, en immobilisant la surface de l'eau, en facilitant le repos et la ponte, joue, au contraire, un rôle favorable, à condition toutefois que cette végétation ne soit pas trop dense.

Les larves d'Anophèles trouvent dans l'eau les aliments nécessaires à leur croissance: elles se nourrissent de végétaux, mais surtout d'animaux (protozoaires et crustacés copépodes, daphnies, etc.); elles sont donc surtout carnivores; elles sont très voraces et s'attaquent, pour s'en nourrir, aux larves plus jeunes. Elles servent de nourriture aux poissons; aussi se développent-elles difficilement dans les eaux poissonneuses. Elles trouvent enfin dans les herbages une protection contre ces ennemis naturels. Contrairement aux larves de Culex, qui aiment les eaux putrides, les larves d'Anophèles vivent de préférence dans les eaux claires, limpides, dont la propreté est entretenue par des protozoaires et des animaux inférieurs qui se nourrissent de bactéries. S'il y a une pellicule composée de bactéries et d'autres animaux inférieurs, les larves d'Anophèles, dépourvues d'appendice stigmatifère, meurent. Toutefois, certaines espèces, comme *Pyretophorus Chaudoyei*, supportent de vivre dans l'eau très fortement salée de certaines mares; elles peuvent enfin vivre pendant quelques jours dans la boue humide.

Les Anophèles adultes sont, contrairement aux Culex, des *insectes ruraux*. Ils vivent en dehors des villes, dans les faubourgs, au voisinage des fermes, des villages, en rase campagne enfin. Ainsi s'explique ce fait d'observation depuis longtemps reconnu, qu'on ne contracte pas le paludisme dans les villes, mais qu'on peut le contracter dès qu'on les quitte et surtout dès qu'on est obligé d'habiter la campagne.

Les Anophèles adultes se nourrissent de sucs végétaux: ils sont naturellement phytophages; toutefois, il est remarquable que la femelle ne peut être fructueusement fécondée que si elle a fait un repas sanguin qu'elle trouve dans la piqûre de l'homme et des animaux. Un nouveau repas sanguin est nécessaire à l'efficacité d'une nouvelle fécondation. Ainsi s'expliquent le rôle de l'*Anophèle femelle* dans la transmission de la malaria et son avidité dans la recherche de l'homme et de l'animal qui lui donnera le repas nécessaire. Ainsi s'explique aussi la rareté des mâles dans les habitations, en comparaison de la fréquence (10 fois plus grande, d'après Annett) des femelles; celles-ci, alourdies par le sang ingéré, sont incapables de s'éloigner. La piqûre se fait généralement le soir, après le coucher du soleil, et *surtout la nuit*, en pleine obscurité. Le moustique se repose assez longtemps au milieu de la nuit et reprend son vol au crépuscule du matin. La lumière artificielle l'attire, mais ne le retient pas. L'Anophèle s'attaque aux parties découvertes, mais sa piqûre peut fort bien se faire à travers une étoffe de faible épaisseur. La piqûre est généralement douloureuse; certaines espèces font une piqûre à peine sensible; certains individus, enfin, la supportent mieux que d'autres. Aussi ne doit-on pas tenir pour probantes les affirmations des paludéens prétendant n'avoir jamais été l'objet de piqûres de moustiques. Un moustique absorbe dans un repas moyen, en 2 à 5 minutes, environ 8/10 de mm. c. de sang. On peut se rendre compte du nombre de gamètes ingérés en comptant le nombre de gamètes correspondant à 100 leucocytes du

sang d'un malade. On peut tenir qu'un malade est dangereux quand il a environ 12 gamètes par mm. c. de sang (Darling).

Quand l'Anophèle femelle est rassasiée de sang et durant tout le jour, elle se réfugie dans les coins sombres : feuillages épais, anfractuosités des troncs d'arbres (palmiers en Algérie), enfin tous les recoins obscurs des habitations, caves, écuries. Elle peut piquer plusieurs nuits de suite, même quand l'estomac est plein. Dans les pays tropicaux, *tous* les moustiques femelles ont du sang dans l'estomac. L'abondance de l'aliment sanguin ne peut être que favorable au développement des œufs. A la fin de la saison chaude, les moustiques mâles meurent après avoir fécondé de nouveau les femelles ; celles-ci choisissent pour hiverner des lieux où elles soient à l'abri du froid (caves, étables, etc.) et y passent l'hiver immobiles, sans se nourrir. Toutefois, dans les pays tropicaux, sans hiver proprement dit, les Anophèles conservent leur activité durant toute l'année. Si la saison des pluies est aussi celle du paludisme, c'est parce que ces pluies favorisent la ponte des œufs. Dans les autres contrées, la pérennité des Anophèles est assurée par l'hivernage des femelles fécondées, mais aussi par l'hivernage des larves et même des œufs, qui ne sont pas détruits par le froid ni le gel. Certains Anophèles n'hivernent que par leurs larves.

Les Anophèles adultes ne s'écartent pas beaucoup des mares qui servent de gîte aux larves. On admet qu'ils ne s'éloignent pas spontanément au delà d'un rayon de 800 à 1500 mètres. Ces conditions seraient peu favorables à l'extension de la malaria loin des « gîtes à larves », si d'autres n'intervenaient pour assurer le transport des Anophèles : intérieur des voitures, wagons de chemins de fer, chariots de paille, de fruits, de légumes, cabines et cales de bateaux ; le vent jouirait, pour certains auteurs, d'une action semblable ; A. Laveran n'est pas porté à l'admettre. Le rayon d'action de l'Anophèle, si peu étendu dans le sens horizontal, l'est moins encore dans le sens vertical. Ainsi s'explique l'immunité des altitudes et surtout des étages élevés.

La *durée de la vie* de l'Anophèle femelle peut être de 1 mois et demi à 2 mois. Pour les femelles qui hivernent, il est possible que les moustiques qui naissent à l'approche de l'hiver aient une vitalité plus grande. En tout cas, l'Anophèle femelle qui hiverne meurt après la première ponte de printemps. Il est admis que les Anophèles mâles meurent dans l'année après la copulation. Chaque ponte représente la mise en liberté de 150 œufs environ. Une saison palustre permet la production de 4 à 5 générations de moustiques. En admettant que chaque ponte donne naissance à 75 femelles, c'est par plus de 50 millions que se chiffre le nombre de femelles après la 4e génération, si les conditions extérieures favorisent le développement des générations successives.

Les *espèces d'Anophèles* répandues dans le monde sont assez nombreuses. On en connaît actuellement au moins 80. Certaines d'entre elles appartiennent à un territoire déterminé ; d'autres, au contraire, se retrouvent un peu partout ; ainsi *A. maculipennis*, moustique des régions tempérées ou prétropicales. Toutes les espèces, enfin, ne sont pas également aptes à servir d'hôte intermédiaire et à propager le paludisme. Quant aux dénominations sous lesquelles on les désigne, elles sont inspirées soit par un détail struc-

tural caractéristique, soit par le nom de celui qui a découvert l'espèce nouvelle, soit par le nom du pays qu'elles habitent.

L'une des espèces les plus connues est *A. maculipennis*, qui habite les régions tempérées d'Europe et même d'Amérique (Canada, États-Unis) et aussi toute la région méditerranéenne (Corse, Italie, Grèce, Turquie d'Asie, Espagne, etc.); elle est caractérisée, comme son nom l'indique, par quatre taches brunes situées à la partie médiane des ailes. A côté d'elle, on trouve, en Europe : *A. bifurcatus*, *Myzomyia superpicta* (Italie, Grèce), *Myzorhynchus pseudopictus* (Italie). En Asie, citons parmi les principales espèces : *A. palestinensis*, *Myromyia Arabiæ*, *Myzomyia Chistophersi*, *Myzorhynchus Theobaldi* (Inde, Cochinchine), *Myzorhynchus sinensis* (Chine et Japon). En Afrique, signalons dans la région du Nord : *A. algeriensis*, qui habite surtout la zone du Tell, en Algérie; *Pyretophorus chaudoyei*, des régions sahariennes; *P. sergenti*, *A. mauritianus*, du Haut-Nil; *Myzomyia funesta*, du Centre africain et de Madagascar. En Amérique, une des variétés les plus répandues de la région équatoriale est *A. argyrotarsis*. Citons enfin, en Océanie, *Myzomyia superpicta* (Java, Bornéo), *A. farauti* (Nouvelles-Hébrides), etc.

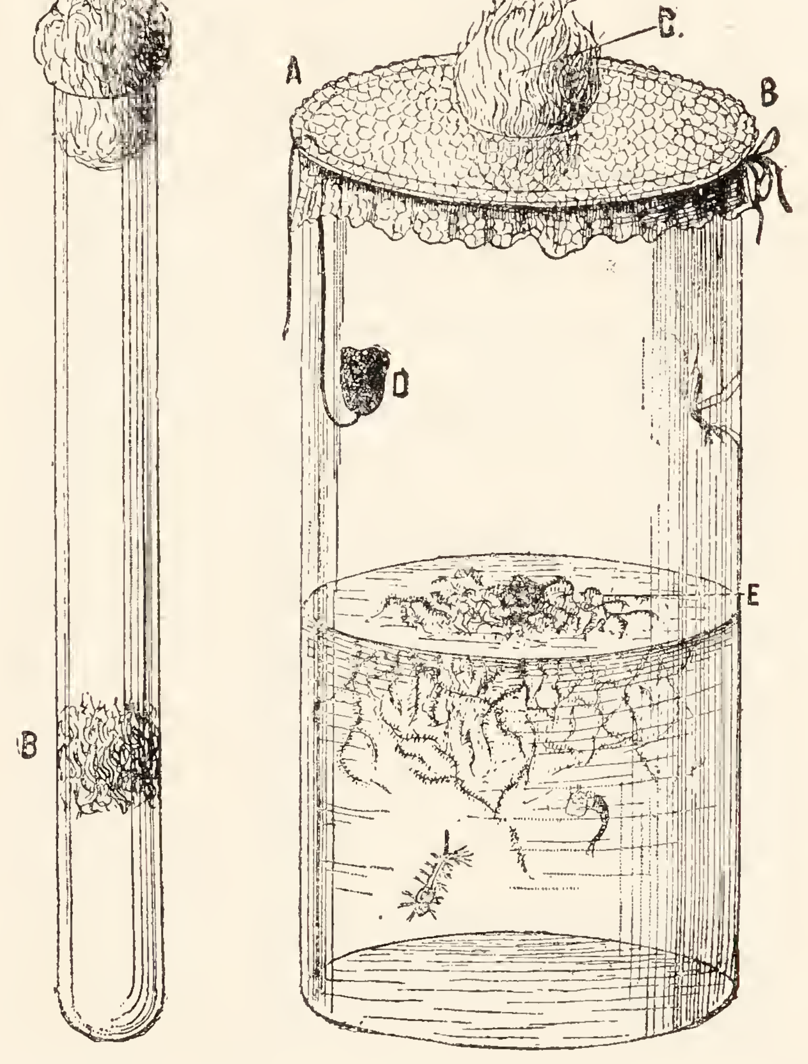


Fig. 71. Tube pour capturer les moustiques.

Fig. 72. — Cristallisoir pour l'élevage des moustiques. A, B, couverture en tulle; C, orifice garni d'ouate; D, morceau de fruit; E, plante aquatique. (D'après A. Laveran.)

5° **Modes d'étude de l'Anophèle.** — Un exposé sur la biologie de l'Anophèle resterait incomplet s'il ne comprenait au moins quelques notions sur la technique à suivre dans la *capture*, l'*élevage* et l'*examen* du moustique. Cette technique répond, pour la sporogonie, à celle des examens du sang pour la schizogonie. Ajoutons cependant qu'au point de vue médical, elle est beaucoup moins importante que cette dernière.

A) **Larves et nymphes.** — Les larves et nymphes d'Anophèles se capturent dans l'eau. Il convient de les chercher dans les eaux claires, stagnantes ou peu courantes. Il est facile, dans ces cas, de les recueillir à l'aide d'une cuiller qu'on glisse au-dessous d'elles. Quand on ne les voit pas et qu'on veut s'enquérir de l'existence des gîtes, on peut avoir recours soit à un filet à mailles fines qu'on promène dans l'eau et surtout dans les herbages qui s'y trouvent et sur les bords, soit à un seau avec lequel on parcourt les mêmes régions de la surface de l'eau. Dans le premier cas, il faut déposer les larves capturées par le filet dans un récipient d'eau; la position caractéristique

qu'elles ne tardent pas à prendre à la surface permet la détermination des genres. Dans le second procédé, il suffit d'examiner les larves dans le seau même qui les a recueillies.

Si l'on veut faire l'élevage des larves, il convient de placer celles qui ont été capturées dans un vase demi-haut (cristallisoir, vase rectangulaire, etc.) où l'eau est renouvelée et où on a eu soin de mettre de l'eau du lieu même où la capture a été faite, afin que les larves y trouvent leur nourriture habituelle. Le récipient est recouvert d'une fine gaze, dans laquelle on ménage un orifice obturé par du coton : on peut par cet orifice introduire un tube pour capturer les Anophèles naissant des nymphes. Cet élevage est le procédé de choix pour la détermination des espèces de Culicidés adultes, car c'est celui qui détériore le moins le moustique.

B) **Anophèles adultes**. — La capture des Anophèles adultes se fait d'une manière courante à l'aide d'un tube à essai au fond duquel est placé un bourrelet d'ouate, imbibé au moment de s'en servir de quelques gouttes d'éther ou de chloroforme, et bouché par un autre tampon d'ouate. Sur le moustique que l'on voit posé (le soir ou le jour dans un coin obscur) sur un objet quelconque, on place l'orifice du tube débouché; le moustique s'envole à son intérieur et est vite anesthésié par l'éther; on peut ainsi dans le même tube capturer un assez grand nombre de moustiques. Si on les laisse dans le tube, l'éther finit par les tuer. On peut s'aider d'une petite lampe électrique pour découvrir les insectes.

Ceux-ci peuvent être encore capturés par des pièges à moustiques, boîtes à petite ouverture, placée sur la face abritée du vent, dans les endroits obscurs; on peut en prendre ainsi des quantités considérables.

On peut enfin avoir recours à un filet à papillons à mailles fines, dit *stopper* ou *swatter*, dans lequel les moustiques sont facilement emprisonnés, et on peut les recueillir par le procédé précédent du tube à essai.

Les moustiques tués peuvent être expédiés après avoir eu soin, pour éviter le développement de moisissure, de faire entrer dans le récipient qui les contient des vapeurs d'aldéhyde formique et d'y maintenir un petit morceau de camphre. On peut aussi les monter dans le baume de Canada, en ayant soin de bien étaler les ailes et de ne pas écraser les corps par une pression trop forte de la lamelle. On peut enfin les mettre dans l'alcool absolu pur : mais ce procédé, qui demeure excellent pour la conservation des larves et des pupes, est considéré, tout au moins par certains auteurs, comme peu recommandable et inférieur aux autres.

Si l'on veut capturer des Anophèles dans un but d'élevage, on peut utiliser soit des cages à paroi de bois et de treillis métalliques, soit des grands flacons à bouchon creux, dans lesquels on peut mettre de l'eau (Stephens et Christophers), soit des verres de lampe à gaz garnis à leur extrémité de gaze (Marchoux), soit enfin des cristallisoirs un peu élevés contenant de l'eau et fermés par de la gaze (A. Laveran). Quel que soit le procédé employé, il est nécessaire que l'air soit un peu renouvelé, que la température soit maintenue autour de 28°, que les moustiques puissent se nourrir (de préférence de sucre en poudre) et, si l'on veut obtenir une ponte, puissent faire des repas de sang; on y parvient en mettant au

contact du bras, l'orifice du récipient fermé à la gaze : le moustique pique à travers elle: soit, si l'on se sert de cages, en introduisant dans elles de petits animaux (oiseaux, souris, cobayes).

La dernière étude que l'on puisse faire sur les Anophèles capturés, c'est de savoir s'ils sont infectés de Plasmodium et par conséquent susceptibles de transmettre la malaria; on en conçoit facilement l'intérêt en pays palustre. Mais cette épreuve est en réalité assez délicate et demande une réelle expérience. Il convient enfin de se garder de causes d'erreurs, dont la présence, dans l'organisme du moustique, d'autres parasites que le Plasmodium lui-même.

L'examen des moustiques après détermination des femelles peut se faire soit par *dissection*, soit par *coupes* en paraffine. La dissection comprend elle-même l'extraction des glandes salivaires, susceptibles de contenir des sporozoïtes, et celle de l'estomac, susceptible de renfermer dans sa paroi des zygotes et des blastes[1]. Pour les besoins de la clinique on peut se contenter des opérations suivantes : sectionner la tête du moustique et pratiquer, avec la surface de section thoracique, des frottis sur lames; on fixe les lames et on colore comme s'il s'agissait d'une lame de sang : on recherche les sporozoïtes (Ed. et Et. Sergent). On coupe par le milieu un ou plusieurs moustiques, on extrait en comprimant chaque moitié un peu de liquide, que l'on peut examiner en goutte pendante pour suivre le développement des zygotes, les mouvements des sporozoïtes. Quant aux coupes en paraffine, elles ne diffèrent en rien de la technique habituelle en micrographie fine (dans le but de rechercher des microbes dans les tissus par exemple): il suffit que le moustique, débarrassé des ailes et des pattes, soit orienté dans le sens de sa longueur. La coloration se fait comme pour les tissus, à l'hématéine-éosine ou au Giemsa.

Ces examens demandent, nous le répétons, une certaine expérience pour être bien conduits et pour que les éléments de la sporogonie du Plasmodium soient exactement reconnus. Il convient de ne pas les confondre avec les autres parasites de l'Anophèle dont les principaux sont : des *flagellés* (du genre Crithidia en particulier), des *filaires*, des *sporozoaires*, des *champignons* et des *levures*, qui tous habitent le tube digestif du moustique; on trouve enfin, à la surface, des larves d'hydrachnides. Comme le fait remarquer A. Laveran, « cette étude est intéressante parce qu'elle conduira peut-être à la connaissance des parasites capables de détruire les Anophèles et pouvant par suite rendre des services dans la lutte contre le paludisme [2] ».

PROPHYLAXIE

Nos connaissances scientifiques concernant l'étiologie du paludisme ont conduit à une prophylaxie rationnelle de cette maladie infectieuse.

Les principes directeurs s'inspirent de sa pathogénie, autrement dit de ce

1. Consulter pour cette technique, Marchoux, art. *Paludisme* du *Traité de path. exotique*, p. 79 et suiv.
2. A. Laveran, *Loc. cit.*, p. 195.

que nous savons du Plasmodium ; une prophylaxie découle de sa *schyzogonie*, c'est-à-dire de sa vie dans l'organisme humain ; un autre de sa *sporogonie*, c'est-à-dire de son passage dans le corps de l'Anophèle. La première s'adresse donc à l'*Homme*, c'est-à-dire au paludéen « réservoir de virus », dans lequel le moustique puise le contage ; mais elle s'adresse aussi à l'homme, dans le but d'empêcher toute infection malarique. La seconde a pour but l'*Anophèle*, qu'elle cherche d'abord à détruire soit dans sa vie larvaire ou aquatique, soit à l'état adulte, qu'elle se propose ensuite d'écarter de l'homme pour épargner à celui-ci la piqûre infectante. Dans cet ensemble le but proposé est double : *détruire le contage* et *prévenir la contagion*. Comme en toute hygiène prophylactique, c'est cette dernière proposition qui des deux est la plus réalisable et la plus efficace.

On doit, au préalable, se faire une représentation aussi complète et aussi exacte que possible de l'endémicité palustre du pays à protéger. On y parvient par l'établissement de l'*index endémique*. A défaut de la déclaration, obligatoire ou facultative, du paludisme, déclaration difficilement applicable aux colonies et probablement sans efficacité, l'établissement de l'index endémique par l'examen du sang et, à son défaut, par la détermination du pourcentage des enfants à grosse rate, devient l'une des plus indispensables des mesures préliminaires de la prophylaxie. H. Vincent a fait voter par l'Académie de médecine, en 1910, que la détermination des foyers palustres et de leur degré de gravité par l'index endémique fût appliquée aux colonies françaises.

D'après ces données, la prophylaxie de la malaria s'adresse :

1° *A l'homme atteint de paludisme*, réservoir du virus ;

2° *A l'homme sain*, exposé à l'infection ;

3° *A l'Anophèle, pendant sa vie larvaire et pendant sa vie adulte*, agent de transmission du virus.

I. **Prophylaxie vis-à-vis du paludéen**. — L'homme atteint de malaria constitue, ainsi qu'on l'a montré, un des chaînons nécessaires du groupement : Anophèle-Paludéen-Anophèle. Il doit, en conséquence, être spécialement visé dans une prophylaxie rationnelle du paludisme. On réalise ce but : 1° en s'opposant, par l'isolement du malade ou du porteur de virus, à sa piqûre par le moustique ; 2° en détruisant en lui le Plasmodium, en le « désinfectant ».

L'*isolement du paludéen* n'est pas très aisé dans la pratique. Comment y parvenir dans un pays d'endémie palustre, quand le nombre des individus, hommes, femmes, enfants surtout, infectés de la malaria, est si considérable qu'il comprend la majorité de ses habitants ? Quand la détermination des porteurs d'hématozoaires se heurte à des dificultés insurmontables ? Quand enfin la mesure peut être à bon droit tenue pour excessive et vexatoire ?

Il est des cas cependant où on peut songer à l'appliquer ; ce sont ceux où le nombre des paludéens est restreint, où la collectivité est isolée et dans lesquels les examens du sang et de la rate peuvent être pratiqués. Pareille occurrence peut se présenter dans le milieu militaire, dans un camp provisoire par exemple, à distance assez grande de tout centre habité. Les

hommes reconnus porteurs de Plasmodium peuvent être isolés dans des chambres grillagées, que nous décrirons ultérieurement.

La *désinfection du paludéen* est beaucoup plus réalisable. Tout porteur d'hématozoaire devra être soumis à la cure de quinine jusqu'à désinfection de son sang. Les règles données à propos de la thérapeutique de la malaria sont applicables ici. Il est donc inutile d'y revenir. Ici encore il est indispensable de pratiquer des examens répétés du sang pour reconnaître si le but proposé est obtenu.

Ces principes comportent, sans doute, dans la pratique, quelques difficultés d'application. On peut objecter que le traitement quininé ne peut toujours s'appliquer à *tous* les porteurs d'hématozoaires d'un foyer palustre; en second lieu, que le traitement ne débarrasse que lentement les paludéens des gamètes, et surtout des gamètes de P. præcox particulièrement résistants à la quinine, même en pays tempérés. Cette méthode n'en demeure pas moins excellente. Elle est du reste régulièrement suivie en Italie, concurremment avec la prophylaxie mécanique, et donne de très bons résultats (Celli). Il faut l'appliquer de préférence pendant la saison non palustre (en hiver et en printemps, par exemple, pour les régions prétropicales de l'hémisphère nord), c'est-à-dire en dehors de la vie active des anophélines.

II. **Prophylaxie vis-à-vis de l'homme sain.** — La quinine, véritable antiseptique pour le Plasmodium, a été recommandée comme moyen préventif, chez le sujet sain. Prise avant toute manifestation de la maladie, elle l'arrête à son origine. L'importance de la *quinine préventive*, dans la lutte contre le paludisme, apparaît de plus en plus grande. A. Laveran en a signalé de nombreuses preuves[1]. Depuis lui, chaque année paraissent de nouvelles relations, en particulier dans les « Atti della Societa per gli studi della malaria », publiés sous la direction de A. Celli, un des plus fervents protagonistes de la méthode.

Les premières applications qui en ont été faites l'ont été avec le quinquina (siège de Belgrade en 1716); citons, dans le même ordre de faits, la guerre de Crimée et surtout la guerre de Sécession, où l'expérience fut « concluante, décisive » (Longuet). Il n'est pour ainsi dire pas de pays à malaria où la quinine préventive n'ait été administrée : Indes, Batavia, Côte occidentale d'Afrique, Algérie, Tunisie, Maroc, Grèce, Italie, etc. Les relations les plus probantes sont celles qui ont trait à de courts séjours dans les régions palustres ou à de brèves expéditions comme les explorations fluviales (rivière de Lagos, Niger, etc.). Parmi les expériences en grand, celle qui est faite depuis quelque dix ans dans les régions palustres et parmi les populations rurales de l'Italie, sous la direction de Celli, apporte, chaque année, une nouvelle preuve de l'efficacité de la méthode. En Italie, en 1900, le paludisme a fait 15 865 décès; en 1901, il en a entraîné 13 358; depuis l'année 1908, date à laquelle la quinisation préventive a été largement pratiquée, le chiffre des décès par paludisme ne dépasse pas 3500 par an. Pour obtenir ce résultat, 20 000 à 25 000 kg de quinine

1. A. Laveran. *Rev. d'hyg. et de police sanitaire*, 1896, et *Traité du paludisme*, 1907, p. 580 et suiv.

d'État sont distribués chaque année (A. Celli). Tous ces faits témoignent de la valeur prophylactique de la méthode.

Toutefois les campagnes coloniales de longue durée sont beaucoup moins favorables. Il en a été ainsi dans celle de Madagascar (1894), dans celle du Maroc (1911-1912), plus récemment enfin dans celle de Macédoine (vallée du Vardar, 1916). Bien des explications ont été fournies, de valeur inégale : Accoutumance au médicament, opinion certainement inexacte ; — moindre résistance de l'organisme surmené ; — quinine irrégulièrement prise : — inoculations multiples, répétées, incessantes même de Plasmodium.

Retenons ces deux derniers arguments. Les unités qui, plus disciplinées, absorbent régulièrement la quinine préventive, sont certainement plus épargnées que d'autres. Mais il apparaît aussi nettement qu'en présence d'inoculations répétées à des organismes surmenés, la quinine préventive ne suffit pas à détruire dans tous les cas l'hématozaire et laisse à l'état latent le paludisme qui se manifeste ultérieurement, quand cesse la quinisation préventive.

La quinisation préventive n'en demeure pas moins une méthode prophylactique à conseiller et au besoin même à ordonner.

A quelle dose et *de quelle manière* doit-on prescrire la quinine préventive?

On a préconisé : 1° les doses fortes et espacées : Koch conseille 1 gr. tous les 8 jours; 2° les doses faibles et quotidiennes, 0,25 à 0,40; cette méthode est assez fréquemment appliquée par les médecins français aux colonies; 3° enfin les doses moyennes de 0,30 à 0,50, soit tous les jours, soit tous les deux et même trois jours. Nous pensons que la dose minima doit être de 0 gr. 30 dans les régions à paludisme moyen, 0 gr. 50 dans les pays où le paludisme est grave, dose voisine en somme de celle administrée dans un but thérapeutique. A Panama, la dose est de 0 gr. 65 par jour. Au corps expéditionnaire de Macédoine (1916), la dose était de 0 gr. 40 par jour. Cette dernière dose peut même être parfois portée à 0,75 (3 comprimés de 0,25 par exemple). La prise quotidienne semble la seule acceptable, puisque la quinine s'élimine dans les 12 heures qui suivent son ingestion et puisque, pour agir contre le Plasmodium, il doit toujours en exister dans le sang. Nous croyons logique enfin, que cette prise doit être faite de préférence vers 15 heures, afin que le sang renferme le maximum de quinine le soir et pendant la nuit.

La *forme* sous laquelle la quinine est ingérée n'est pas indifférente, à cause de l'amertume du médicament. Les cachets en mettent à l'abri; mais le prix en est plus élevé et la conservation difficile. Le comprimé (à 0 gr. 25, à 0 gr. 30, à 0 gr. 50) est une excellente préparation très acceptée des adultes. La chocolatine ou tannate de quinine, si répandue en Italie, se recommande pour les enfants. Mais le sel de quinine est, sous cette forme, d'une absorption plus lente et d'une action plus tardive. Enfin il convient de signaler, comme une heureuse tentative, les dragées de quinine, de forme lenticulaire, de couleur rose, faites de bichlorhydrate de quinine comprimé : 0 gr. 20, enrobé dans une couche de 0 gr. 30 de sucre, telles qu'on les emploie depuis trois ans dans nos départements d'Algérie.

La *durée* de la quinisation préventive doit être un peu supérieure à celle

du séjour en pays palustre. En effet, l'incubation de la maladie étant de deux semaines, les premières manifestations pourront s'en faire sentir quinze jours après le départ du centre infecté. Il est donc de toute nécessité que la quinisation préventive soit maintenue au moins *quinze jours* après que toute chance d'infection malarique a cessé.

La quinine, encore que son prix ait beaucoup baissé depuis quelques années, demeure un médicament coûteux, surtout pour les populations qui en ont le plus besoin : populations rurales et agricoles, indigènes, etc. La monopolisation du médicament a été adoptée en Italie. On a proposé encore une réglementation de la vente, après entente avec les pharmaciens, pour obtenir une réduction de prix aussi favorable que possible à sa diffusion, comme elle a été établie en 1910, par le gouvernement de l'Algérie [1].

III. **Prophylaxie vis-à-vis de l'Anophèle à l'état larvaire.** — Cette prophylaxie, très importante, s'adresse aux œufs, larves et nymphes de l'Anophèle, autrement dit à toute sa vie aquatique.

Ces « mesures antilarvaires » se partagent en deux groupes : 1° les *mesures principales*; 2° les *mesures secondaires*.

a) **Mesures antilarvaires principales.** — Ces mesures antilarvaires consistent en la suppression ou en la transformation, dans toute une région palustre, du régime des eaux, qui représentent la condition nécessaire de la pullulation des anophélines. Elles représentent en un mot la suppression de l'*eau stagnante sous toutes ses formes* : marais, lacs, lagunes, etc. On ne peut y parvenir que par deux moyens : soit en transformant l'eau stagnante *en eau courante*, soit en la supprimant par *desséchement*.

La transformation d'une eau stagnante en eau courante peut se faire par divers procédés qui sont essentiellement :

a) L'*endiguement* et la *canalisation* des cours d'eau quels qu'ils soient : ruisseaux ou rivières traversant une région palustre, canaux servant à l'irrigation d'un terrain de culture, sources, puits artésiens, rizières, etc. ;

b) Le *curage* des mêmes cours d'eau, qui, en supprimant les fonds vaseux et en réglant leur pente, tend vers le même but;

c) Le *désherbage* ou le *faucardement* qui, en supprimant les herbes des cours d'eau, facilitent encore leur écoulement.

Le *desséchement* s'adresse surtout aux marais incultes et dangereux qu'il transforme en un terrain cultivé et salubre : « la salubrité n'est assurée que lorsque le laboureur peut y enfoncer sa charrue » (Ed. et Et. Sergent). La culture complète cette prophylaxie. Celle des céréales et la vigne, par les travaux qu'elles demandent et par le bien-être qu'elles apportent aux cultivateurs, sont du plus heureux effet. Il en est de même du boisement, à condition d'éviter les plantations touffues qui écartent la lumière, favorisent l'humidité et la prolifération des Anophèles. Signalons enfin les heureux résultats obtenus par la plantation d'*Eucalyptus*, en particulier de l'espèce *E. Rostrata*, qui supporte bien les climats chauds et qui, par la rapi-

1. Consult. Ed. et Et. Sergent, Art. *Paludisme* in t. XVII du *Traité d'hygiène*, Brouardel, Chantemesse et Mosny, p. 344.

dité de sa croissance comme par la forte aspiration de l'eau du sol, est considéré comme un puissant élément d'asséchement.

b) **Mesures antilarvaires secondaires**. — En comparaison des précédentes, ces mesures antilarvaires constituent des moyens provisoires et complémentaires : elles n'en sont pas pour cela négligeables. Les premières *préviennent* le développement des larves d'anophélines ; celles-ci les *détruisent*.

Le procédé le plus efficace est le *pétrolage* des marais, des flaques d'eau, des canaux à eau stagnante, enfin des réservoirs. « Le pétrolage se fait à la dose de 10 à 20 c. c. de pétrole lampant par mètre carré d'eau. Cette dose varie selon que l'eau découverte permet le libre étalement du pétrole, ou que des herbes des débris flottants l'entravent, que le vent pousse la pellicule huileuse ou non. En principe une couche minuscule est suffisante, si elle recouvre toute la surface de l'eau. Le pétrole agit en obstruant mécaniquement les trachées de larves de moustiques, qui sont forcées de venir respirer l'air atmosphérique à la surface de l'eau, et sans doute en modifiant la tension superficielle du liquide, de telle façon que les stigmates ne s'ouvrent plus normalement ; le pétrole agit aussi par sa toxicité. Le pétrole le plus favorable est le moins épuré, c'est-à-dire le moins volatil, à condition qu'il s'étale uniformément. Le pétrole est projeté en pluie sur l'eau par simple jet ou au moyen de pompe de jardin, sans caoutchouc, car le caoutchouc est dissous par le pétrole. On brasse l'eau pour assurer un parfait étalement du liquide huileux. Si l'on craint que le pétrole ne soit entraîné par les vents ou les courants on peut l'arrêter par des barrages flottants constitués par des poutres alignées de façon convenable et maintenues en place par des ancres. Un pétrolage tue en quelques instants toutes les larves de la surface traitée ; les poissons et tous les animaux aquatiques n'en souffrent pas, en raison de leur respiration branchiale. La vie larvaire durant au minimum une quinzaine de jours, dans les pays tempérés, il suffit d'un pétrolage répété tous les quinze jours pour exterminer successivement toutes les générations de larves pouvant éclore dans le même gîte. La vie larvaire est plus courte dans les contrées plus chaudes. Les pétrolages seront alors plus fréquents. On a intérêt à commencer les pétrolages dès la fin de l'hiver ou le commencement du printemps [Ed. et Et. Sergent [1]].

Ajoutons encore, comme autres mesures, la culture de certains poissons (Poissons rouges, Épinoches), ennemis naturels des larves d'Anophèle, dont ils se nourrissent, le relèvement des berges, l'incendie des broussailles voisines des bords par du pétrole brut, l'amenée d'eau de mer dans les dépressions voisines de la mer. Enfin, tous les réservoirs momentanés d'eau pouvant servir à la ponte des eaux et au développement des larves : trous du sol, poteries, tonneaux, cuves, débris de verre, gouttières, citernes, etc..., doivent être ou comblés ou supprimés, ou vidés, ou pétrolés. Leur rôle est, en effet, fort important dans la multiplication des Anophélines.

IV. ***Prophylaxie vis-à-vis de l'Anophèle adulte***. — Ici la prophylaxie s'adresse à l'Anophèle pendant sa vie adulte, c'est-à-dire *aérienne*. On peut

1. Ed. et Et. Sergent. *Loc. cit.*, p. 340.

également diviser les mesures qu'elle comporte en mesures *principales* et *secondaires*, les premières ayant trait à la *protection* contre les piqûres du moustique, les autres à la *destruction* de l'insecte.

a) **Mesures principales**. — Elles consistent en la protection de l'homme contre la piqûre du moustique et par conséquent contre l'infection malarique.

L'homme peut se protéger *directement*, soit en quittant pendant la saison palustre la région infectée, pour habiter des pays salubres (ainsi, aux Indes, beaucoup de familles anglaises vont estiver sur les pentes de l'Himalaya; de même, en Algérie, les individus des classes aisées habitant le Sud vont

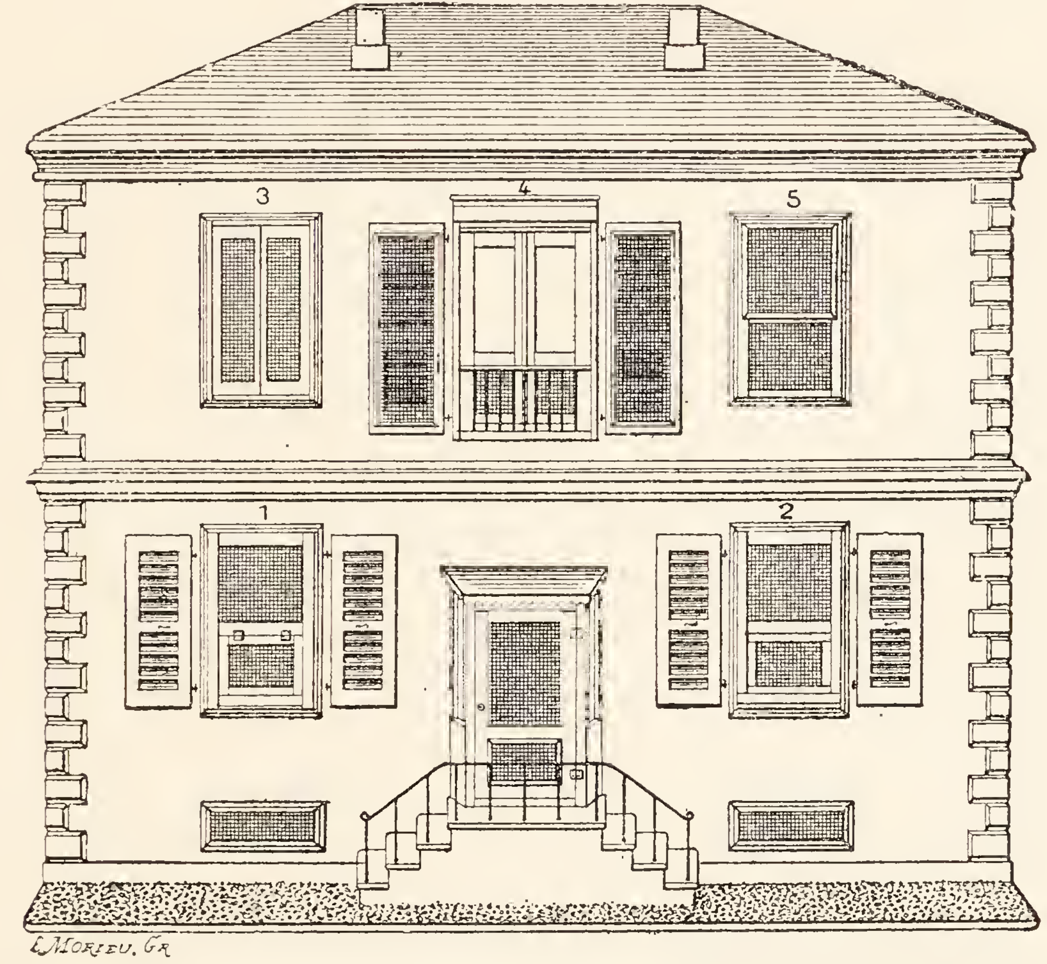


Fig. 79. — Modèle de maison protégée totalement contre les moustiques. — Fenêtre 1, panneau inférieur déplaçable; fenêtre 5, panneau inférieur à coulisses; fenêtres 3 et 4, doubles fenêtres grillagées. Le tambour, dont la porte est située sur le devant, laisse voir par transparence la porte d'entrée de la maison. (D'après A. Laveran.)

estiver dans les villes des Hauts-Plateaux), soit en adaptant à sa coiffure (casque ou chapeau), dès le soir, un voile moustiquaire introduit à la partie inférieure dans le vêtement, en abritant les mains par des gants de coton épais et les jambes par des chaussures munies de jambières, en dormant enfin sous une moustiquaire, dont les mailles ne doivent pas dépasser 1 mm 5, être exempte de déchirures, et être repliée la nuit sous le matelas. Il est recommandable enfin de camper ou d'habiter aussi loin que possible des villages indigènes, au moins à 1500 m., distance supérieure à la portée du vol de l'Anophèle.

Mais la protection la plus importante et la plus digne de retenir l'attention est la protection *indirecte*, qu'on obtient par le grillage de *toutes* les ouvertures d'une habitation : portes, fenêtres, cheminées, etc. C'est la *prophylaxie mécanique*.

Le grillage est obtenu par de la toile métallique dont les mailles doivent

être en moyenne de 1 millimètre à 1 mm 5, de fil assez gros et fait de préférence de fil de fer galvanisé, qui peut résister à l'oxydation pendant plusieurs années. Les toiles recommandables sont les toiles faites de fil n° 12, n° 14 ou fil P du commerce. A défaut de toile métallique, on peut employer le même tulle que celui des moustiquaires, ou mieux la toile canevas beaucoup plus solide et plus durable.

La toile employée doit être tendue sur un cadre de bois qui s'adapte exactement à l'orifice qui doit le supporter. Pour la fenêtre, on le visse sur le dormant : le cadre lui-même est construit de manière à présenter une partie mobile qui permet l'ouverture ou la fermeture, soit de la fenêtre, soit des volets extérieurs; la disposition en charnière est la plus simple et la plus recommandable. Les portes sont munies d'un tambour extérieur dont les trois faces sont garnies à leur moitié supérieure du même cadre à toile métallique. Les cheminées en possèdent également soit à leur partie inférieure, quand on n'y fait pas de feu, soit à leur partie supérieure. Toutes les autres ouvertures possibles : lucarnes, soupiraux, sont également obturées, par le même procédé. La maison tout entière peut ainsi être protégée. Mais cette protection est coûteuse. On peut se contenter de protéger les chambres à coucher, en ayant soin de garnir de toile métallique non seulement les fenêtres, mais aussi les cheminées et d'obtenir une étanchéité aussi parfaite que possible des portes par un tambour. On peut enfin étendre cette protection jusqu'aux vérandas, aux chambrées des casernes, aux salles d'hôpitaux. L'application en est évidemment d'autant plus difficile que la surface à protéger est plus grande et que le nombre des habitants du local est plus élevé.

La protection mécanique doit en tout cas être très soignée. « Tout est minutie dans l'installation des grillages; pas de planches fendues, pas de nœuds dans le bois, pas de serrures à clefs, pas de seuils déjetés; la moindre fente, le moindre trou, suffisent à l'Anophèle affamé pour pénétrer dans la place. Les pertuis que son instinct sanguinaire, exaspéré par le jeûne, lui fait découvrir sont parfois si petits que, gorgé de sang, il ne peut plus les retrouver. » (Ed. et Et. Sergent.)

Les reproches qu'on fait aux grillages : celui de diminuer la lumière des chambres protégées, celui d'amoindrir leur ventilation, ne sauraient se soutenir : la lumière du jour est toujours suffisante; quant à la ventilation, elle n'est pas très sensiblement inférieure à celle que fournit une fenêtre ouverte. En revanche, le bien-être apporté par le grillage, par la suppression des moustiques la nuit et des mouches le jour, est vite apprécié.

b) **Mesures secondaires.** — On peut dénommer ainsi les autres moyens employés pour chasser ou détruire les moustiques : l'emploi de désinfectant des locaux, acide phénique, formol; l'emploi de substances diverses répandues sur les individus pendant le sommeil : essences diverses (térébenthine); l'emploi de la fumée de bois ou de papier, de la fumée de poudre de pyrèthre, de la fumée de tabac; enfin l'emploi de ventilateurs, qui, par le mouvement imprimé à l'air, éloignent les moustiques.

Bouet et Roubaud (1912) ont recommandé l'emploi de vapeurs de *crésol*. Ce produit, placé dans un récipient à raison de 5 grammes par m. c. de local

à désinsectiser, est évaporé par la flamme d'une lampe à alcool : cette flamme doit être assez basse pour ne pas enflammer les vapeurs elles-mêmes : les premières vapeurs sont blanches, sans action sur les muqueuses olfactive et conjonctivale ; elles font place à des vapeurs bleues, plus irritantes. Ces vapeurs tuent instantanément les moustiques.

V. **Conclusion**. — Ces diverses mesures prophylactiques ne sont pas incompatibles et peuvent dès lors associer leurs efforts : ainsi la protection mécanique jointe à la quinisation préventive. Toutes ne sont pas également applicables partout.

On peut hiérarchiser dans l'ordre suivant les mesures prophylactiques vis-à-vis de la malaria :

1° Application des grandes mesures antilarvaires : culture et irrigation rationnelle des régions palustres.

2° Stérilisation par la quinine des individus infectés (réduction du réservoir de virus) et leur isolement tant qu'ils sont susceptibles de transmettre la malaria.

3° Protection mécanique des habitations et des individus sains.

4° Quinisation préventive.

5° Mesures secondaires contre les larves et contre les Anophèles adultes.

Mais, dans la pratique de la prophylaxie, les difficultés les plus grandes s'opposent à l'application stricte de ce programme idéal. On peut dire que ces difficultés relèvent des facteurs géographiques, sociaux et moraux.

Au point de vue *géographique*, ce qui peut être fait contre la malaria dans les régions européennes (Italie, Corse) ou du nord de l'Afrique (Algérie, Tunisie, Egypte) n'est pas toujours réalisable dans les régions équatoriales. Dans certaines régions la pente naturelle des vallées permet le drainage facile du sol (Malaisie) ; il n'en est pas de même dans d'autres (Italie par exemple) où la pente n'existe pas.

Des causes *sociales* peuvent aussi intervenir. Par l'éducation, par la propagande, par la volonté, on peut obtenir beaucoup des populations européennes, même réfractaires. Peut-on en penser autant des peuples à peine ouverts à la civilisation (Centre Africain, Maroc) ? De même la prophylaxie du villageois et du cultivateur peut être plus facilement obtenue que celle du soldat dans les camps, dans les bivouacs ou en campagne.

Enfin le facteur *moral* n'est pas négligeable et l'hygiène la plus rationnelle ne peut faire abstraction de l'incurie, de l'opposition ou de l'insouciance de certaines populations.

En matière de prophylaxie antimalarique, il est donc nécessaire d'étudier, dans chaque cas, quelles sont les mesures les plus opportunes parmi celles que nous avons exposées.

Ainsi vis-à-vis d'habitants autochtones de contrées palustres, le conseil de A. Celli est à retenir. D'abord la quinisation préventive, puis la protection mécanique, enfin les travaux de salubrité du sol.

Dans le cas de terres neuves à défricher, de routes à tracer, de conduite d'amenée d'eau à construire, il est bon de conseiller que les travaux soient effectués en dehors de la saison insalubre : si ce conseil ne peut être suivi, c'est encore la méthode de Celli qui se recommande.

H. Vincent et J. Rieux.

Dans le milieu militaire, deux cas sont à envisager : celui de la période d'expédition, celui de la période d'occupation. Les expéditions doivent être faites, autant que possible, pendant la saison non fébrigène. Sinon, on doit pratiquer rigoureusement la quinisation préventive selon les règles que nous avons résumées; encore doit-on s'attendre en raison du surmenage et des conditions climatiques, à une efficacité restreinte. Mais dès l'occupation la protection mécanique, minutieuse et disciplinée doit prendre le pas sur toutes les autres, qui ne peuvent intervenir que comme mesures complémentaires.

Dans les localités infestées, la lutte contre la malaria doit être conduite avec énergie. Le médecin est le premier juge de l'opportunité des mesures à prendre. Au-dessous de lui, il est bon de créer des sortes de commissaires, ayant une éducation quelque peu médicale et entomologique, capables dès lors de poursuivre et de vulgariser l'œuvre antimalarique et ses divers moyens : quinine, défense mécanique, culture et irrigation rationnelles. L'instituteur dans la population civile, l'officier dans l'armée se présentent comme des agents tout indiqués pour cette vulgarisation. Leur concours peut être complété par les procédés habituels de propagande : champs de démonstrations comme ceux d'Algérie, prospectus, affiches des écoles et des gares, conférences, etc.

LA FIÈVRE BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE

Par

H. VINCENT et J. RIEUX

Médecin inspecteur général de l'Armée, Membre de l'Académie de Médecine.

Médecin principal de l'Armée, Professeur au Val-de-Grâce.

HISTORIQUE — RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

Encore qu'elle soit assez répandue dans certains points du globe et qu'elle soit caractérisée par des symptômes très particuliers : la fièvre, l'hémoglobinurie, l'ictère et les vomissements bilieux, la fièvre bilieuse hémoglobinurique [1] a été étudiée et différenciée depuis un nombre relativement restreint d'années. C'est, en effet, à des médecins de la marine française, observant à Mayotte et à Nossi-Bé, en 1850-1855, qu'on en doit les premières bonnes descriptions. Il est possible, du reste, si la quinine joue, comme on le verra, un rôle important dans sa pathogénie, que cette fièvre soit d'apparition récente, puisque contemporaine de l'introduction de ce médicament dans la thérapeutique médicale.

Les principaux auteurs qui s'en sont occupés sont : Verettas (de Grèce) qui, le premier, en 1859, établit sa relation causale avec la quinine, Bérenger-Ferraud au Sénégal, en 1874, Tomaselli (1876), Clarac, Boisson (1896), Le Guennec, R. Koch, H. Vincent, (1906), Christophers et Bentley (1908), etc.

Jusqu'en ces dernières années, la fièvre bilieuse hémoglobinurique a été considérée comme une modalité des accès pernicieux palustres et décrite comme telle dans les Traités du paludisme, celui de A. Laveran en particulier (1907). Il est d'usage actuellement de l'en séparer. Mais pour bien en établir la proche parenté, Firket (de Liége) a proposé de la considérer « comme une forme latérale » du paludisme, « d'où l'appellation d'*accident parapaludéen* que lui donna Firket, et qui eut l'agrément de la plupart des adeptes de la théorie malarienne » [Gouzien [2].]

La zone terrestre où la bilieuse hémoglobinurique est sans contredit la plus répandue est la *zone équatoriale*, en Afrique tropicale en particulier

1. Les synonymes de la maladie sont : fièvre bilieuse hématurique, fièvre mélanurique, fièvre méthémoglobinurique, accès jaune (Antilles), blackwater (Angleterre), Schwartzwasser fieber (All.).

2. Gouzien. Article fièvre bilieuse hémoglobinurique, page 5 du *Traité de Path. exotique*, de Grall et Clarac, t. II.

(Madagascar, Comores, Mozambique, Abyssinie, Oubanghi, Soudan, Congo, Sénégal, Côte d'Ivoire); mais on l'observe aussi en Amérique centrale (Mexique, Brésil, Antilles, Guadeloupe surtout, Guyanes), en Asie (Bengale, Birmanie, Cochinchine, Tonkin), en Océanie (Indes, Malacca, Malaisie, Tonkin et sud de la Chine, Birmanie). D'après Manson elle serait aux Indes, d'importation récente. Elle est rare dans le nord africain (Maroc, Algérie, Tunisie, Égypte). Elle est plus rare encore en Europe, même dans la région méditerranéenne, la Grèce (Karamitsas), l'Italie, sur les rives du Danube, dans le Caucase. En France, on ne l'observe guère que chez des individus rapatriés depuis plus ou moins longtemps des pays précités.

C'est surtout une maladie de l'automne et de l'hiver (Borius). Elle atteint surtout les anciens coloniaux, les militaires ou les marins ayant un séjour prolongé dans les régions palustres dangereuses (Burot et Legrand).

On a précédemment décrit le domaine géographique du paludisme; celui de la fièvre bilieuse hémoglobinurique ne se confond pas exactement avec le champ de la malaria, mais il offre cependant avec lui une relation assez étroite. Sur la carte figurative de l'infection palustre à la surface de la terre, on peut dire que la fièvre bilieuse est concentrique à la malaria. Elle occupe plus particulièrement les zones tropicales de la surface occupée elle-même par le paludisme.

Dans ces régions la fièvre hémoglobinurique sévit généralement d'une manière *sporadique*. On a signalé cependant de véritables groupements permettant de penser à une épidémie. Telles sont les nombreuses manifestations qui ont sévi sur les travailleurs du canal de Corinthe, sur les Chinois occupés au chemin de fer du Congo, sur l'armée chinoise de la frontière du Tonkin (1885) où elle fit des ravages. On a signalé aussi la présence de plusieurs cas simultanés dans des casernes, dans des écoles, dans des hôpitaux. On a parlé de « maisons à fièvre hémoglobinurique » en Afrique occidentale. Il semble bien cependant que, dans ces cas, il y ait eu simultanéité des cas de fièvre, mais non épidémicité, c'est-à-dire contagion.

SYMPTOMATOLOGIE

Le début de la fièvre bilieuse hémoglobinurique est généralement subit et sans prodromes nets. Le malade entre d'emblée dans la maladie et rien ne permet de prévoir l'accès.

Dans sa forme caractéristique, celui-ci se manifeste le plus souvent par un frisson intense, suivi aussitôt de *fièvre*, puis, dans les heures qui suivent, d'*hémoglobinurie*, de *vomissements bilieux* et d'*ictère*. Le syndrome est dès lors constitué. Aux symptômes précédents s'en ajoutent d'autres, d'ordre secondaire. Nous les exposerons successivement.

1° **Fièvre**. — La fièvre revêt presque toujours soit le type *rémittent* et *continu*, soit le type *intermittent* et *quotidien*. Le premier est le plus connu. Sa durée est aussi longue que celle des autres symptômes cruciaux. Son parallélisme avec l'hémoglobinurie est fréquent, mais non constant. La température atteint souvent 39° et 40° dans son fastigium. Sa chute, au moment

de la guérison, se fait en un lysis de 2 à 3 jours. La fièvre peut être légère et ne pas dépasser 39° ou 38° même dans des cas graves ou mortels. Elle peut être parfois absente. Certains accès ictéro-mélanuriques ne durent que quelques heures.

2° **Hémoglobinurie**. — L'hémoglobinurie est le premier symptôme significatif. Elle est précoce et se manifeste souvent dès le début du frisson, parfois un peu plus tard, mais toujours avant l'ictère. Le malade est tout surpris, au moment de la miction, d'émettre des urines de couleur noire, marc de café ou « vin de Malaga ». Dans les formes légères, l'urine prend la couleur groseille; ultérieurement elle devient plus colorée et présente souvent alors une teinte foncée, analogue à celle des formes moyennes et graves. Dans la période de décroissance de l'accès, les urines ont un aspect de plus en plus clair (urines madère, bière brune) jusqu'au retour à l'état normal. L'évolution de cette hémoglobinurie varie suivant les cas, se présente tantôt d'une seule tenue, offre tantôt, au contraire, des paroxysmes parallèles aux accès fébriles eux-mêmes.

Il s'agit bien dans tous les cas de pigment sanguin dissous dans l'urine, c'est-à-dire d'*hémoglobinurie*, et non de globules sanguins, autrement dit d'*hématurie*. La recherche des hématies, après centrifugation des urines, ne montre que quelques rares hématies dues, sans doute, à une complication telle que l'association de néphrite hémorrhagique à l'accès hémoglobinurique. Il s'agit bien en outre d'*hémoglobine* dissoute, car l'urine examinée au microscope, montre les raies caractéristiques soit de l'oxyhémoglobine, soit, après réduction, de l'hémoglobine; la présence de méthémoglobine, pigment dérivé du précédent, est la conséquence d'une altération du pigment normal par les substances contenues dans l'urine.

Au microscope, on constate quelques leucocytes granuleux, des cellules pavimenteuses de la vessie, des agglomérats amorphes de phosphate calcique, des cylindres variés, enfin de très rares hématies décolorées, non constantes. Les urines du bilieux hémoglobinurique sont naturellement albumineuses, puisque l'hémoglobine est une albumine et la teneur en albumine est en proportion de celle en hémoglobine. La densité est, elle aussi, naturellement accrue (D = 1030-1040). La proportion des sels est diminuée au plein de l'accès. La quantité d'urée contenue dans l'urine atteint, dans les formes graves ou mortelles, un taux très bas (2 gr. à 3 gr. par litre). Comme cette hypoazoturie s'accompagne souvent d'oligurie, il en résulte une azotémie et une auto-intoxication graves, qui expliquent l'ensemble des symptômes généraux et les vomissements observés parfois jusqu'au moment de l'agonie. La toxicité de l'urine, vérifiée par l'injection intraveineuse chez le lapin, suivant la méthode de Bouchard, est très amoindrie : 100 à 170 c. c. sont sans action sur le lapin; ce dernier ne manifeste pas d'hémolyse (H. Vincent). L'urine contient des pigments biliaires soit normaux, soit modifiés, et de l'urobiline. La glycosurie est exceptionnelle.

Quant à la quantité des urines, elle varie selon les cas. Dans les cas légers, il y a émission normale de la quantité des urines et parfois même, polyurie; dans les cas moyens et graves, généralement oligurie; enfin,

parfois, dans les cas très graves, on peut observer une diminution considérable de l'urine (200 c. c. par 24 heures) ou même une anurie absolue, qui s'établit le lendemain ou dans les jours qui suivent le commencement de l'accès.

3° **Ictère**. — L'ictère peut faire défaut dans les formes légères ou fugaces de l'hémoglobinurie. Il est de règle dans la fièvre hémoglobinurique moyenne ou sérieuse. Dans ce cas, son intensité est très variable. Il ne diffère en rien, par ses symptômes, de l'ictère habituel aux affections du

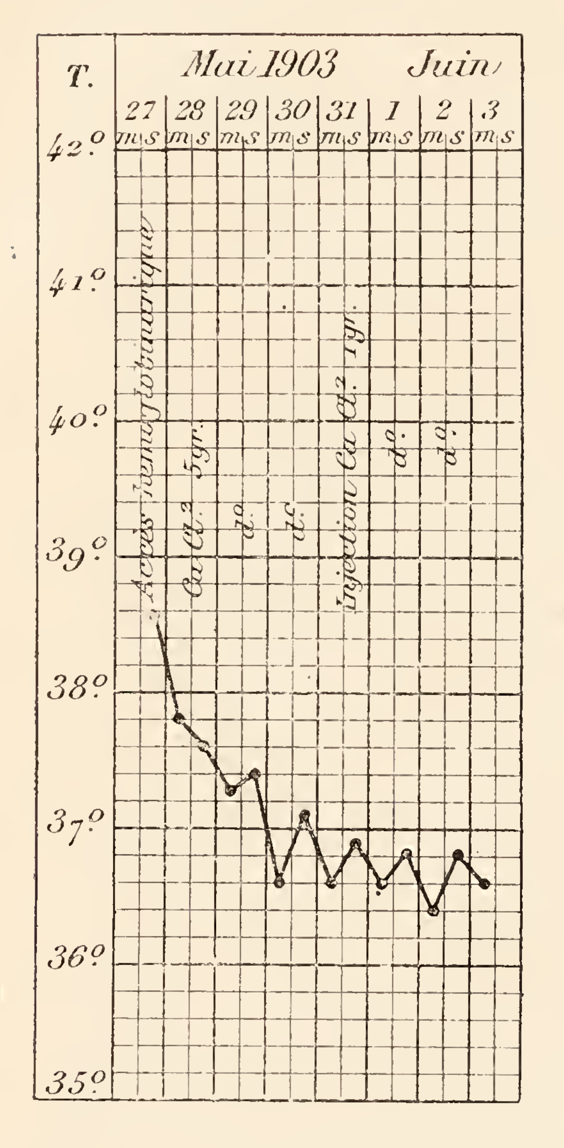


Fig. 1. — *Fièvre bilieuse hémoglobinurique.* — Refroidissement. Forme assez grave. Traitement par le chlorure de calcium. Guérison. (H. Vincent.)

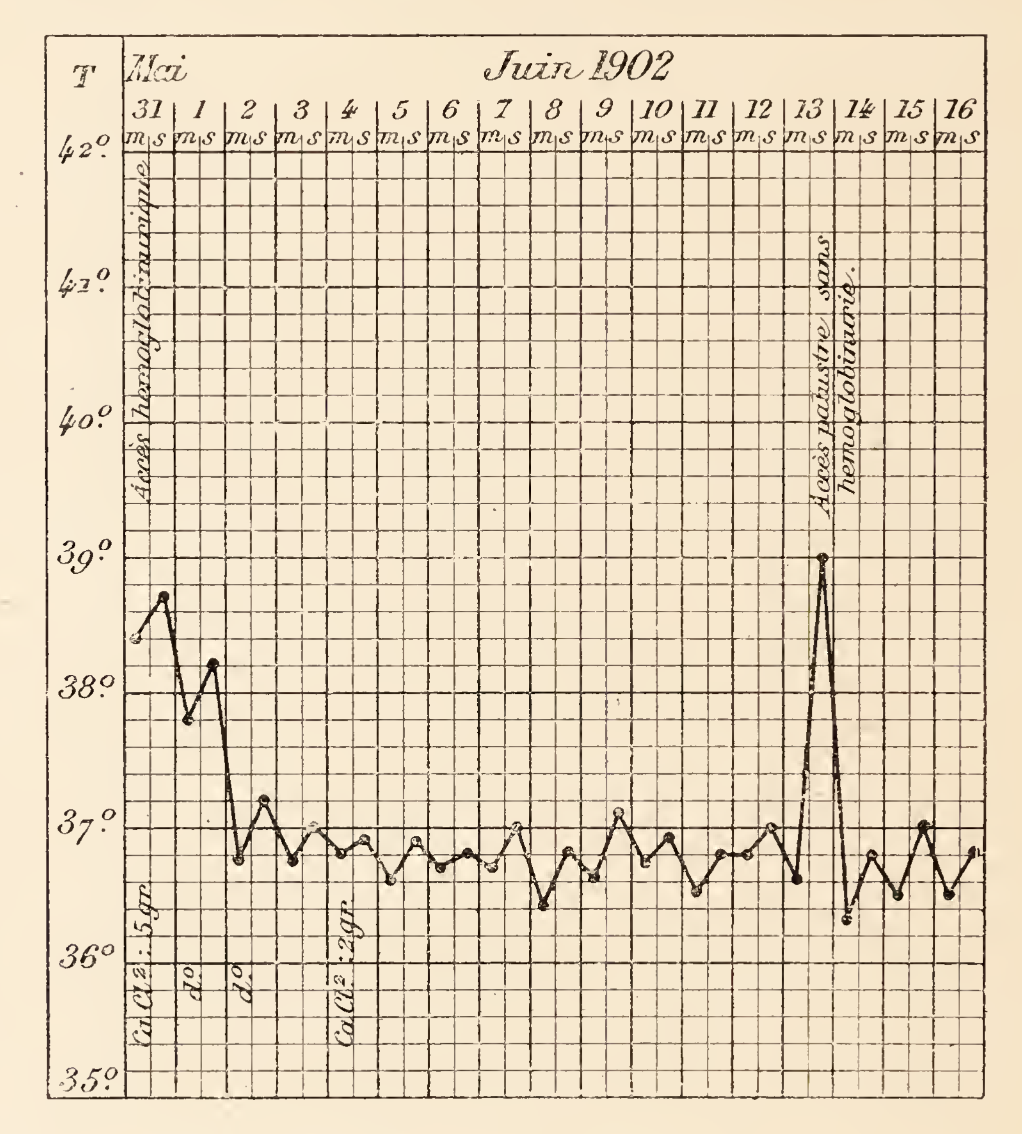


Fig. 2. — *Fièvre bilieuse hémoglobinurique.* — Alcoolisme. Séjours coloniaux antérieurs au Sénégal, en Cochinchine, au Tonkin. Traitement par le chlorure de calcium. Guérison rapide. Deux semaines après accès palustre franc sans hémoglobinurie. (H. Vincent.)

foie ou des voies biliaires. Il est seulement remarquable qu'il ne s'accompagne pas de démangeaisons ni de bradycardie, preuves évidentes que la résorption des pigments biliaires ne s'accompagne pas de celle des sels biliaires (taurocholate, etc.).

4° **Vomissements et symptômes digestifs**. — Les vomissements font, avec l'hémoglobinurie et l'ictère, partie intégrante du syndrome. Ils sont, dans les formes moyennes ou graves, abondants et pénibles, à cause de la douleur épigastrique intense qui les accompagne. Ils sont avant tout *bilieux*, d'où la teinte porracée qu'ils offrent le plus souvent. L'intolérance gastrique, parfois extrême, provoque également les vomissements alimentaires et s'oppose ainsi à l'alimentation des malades en liquides. La soif déjà vive s'exacerbe de plus en plus. La région épigastrique présente habituellement

une vive sensibilité à la pression. La constipation est habituelle. Les selles verdâtres sont imprégnées de bile; il y a donc polycholie; cette teinte est parfois assez foncée pour simuler le mélœna. Leur fétidité est très grande.

La rate est grosse, douloureuse spontanément à la pression. Le foie est également hypertrophié et très sensible, surtout au niveau de la vésicule biliaire. Ces phénomènes spléno-hépatiques s'expliquent, comme nous le verrons, par la congestion subite et le surmenage fonctionnel auxquels rate et foie sont soumis du fait même de la maladie, c'est-à-dire du processus aigu d'hémolyse.

5° **Sang.** — Le sang, directement intéressé dans la maladie, accuse en premier lieu une déglobulisation intense, qui peut, dans certains cas, faire tomber le taux normal de 5 millions d'hématies à 1 million et au-dessous, autrement dit qui réalise un syndrome d'anémie pernicieuse aiguë. La chute de l'hémoglobine est plus considérable encore que la déglobulisation. La valeur globulaire descend dès lors au-dessous de l'unité.

Depuis que la question de la fragilité globulaire et des hémolysines est à l'ordre du jour, le sang des malades atteints de fièvre hémoglobinurique a été étudié un peu à ces points de vue. A vrai dire ces recherches sont encore peu nombreuses. Parmi les premières en date, il y a lieu de signaler celles de H. Vincent et Dopter (1906) qui ont montré l'existence de la fragilité globulaire dans cette affection. Chez un paludéen présentant des accès d'hémoglobinurie chaque fois qu'il ingérait de la quinine, on constatait une diminution de la résistance globulaire qui augmentait après l'absorption de la quinine et s'atténuait ensuite; vis-à-vis de solutions de quinine, cette résistance était également diminuée. Les propriétés du sérum étaient normales, et il n'y avait ni excès de cytase, ni absence ou insuffisance d'anti-hémolysine naturelle.

Nous avons observé, depuis, un cas nouveau d'hémoglobinurie après absorption de 1 gr. de quinine. Le lendemain du début de l'accès, la résistance globulaire était :

Hématies du sang total.	$H^1 = 0,50$	$H^2 = 0,48$	$H^3 = 0,42$
— déplasmatisées.	$H^1 = 0,52$	$H^2 = 0,46$	$H^3 = 0,42$

Du sérum du malade mis en contact avec des hématies déplasmatisées de sang humain normal, n'a déterminé aucune hémolyse; des hématies déplasmatisées du malade mises en présence de sérum humain normal, ont subi une hémolyse totale; pas d'hémolyse dans un tube témoin.

Cinq jours après le début de l'accès, la résistance globulaire est encore diminuée :

Hématies de sang total . . . . . . / — déplasmatisées.	$H^1 = 0,52$	$H^2 = 0,46$	$H^3 = 0,42$

Quatre jours plus tard, après traitement par $CaCl^2$, la guérison était définitive; la résistance des globules était redevenue normale (Rieux).

Le sérum ne contient pas d'hémolysine décelable directement. Certains auteurs admettent cependant son existence, tel est de Blasi par extension à la découverte d'une autolysine dans le sang des paludéens; tels sont aussi Christophers et Bentley, par analogie avec d'autres formes d'hémoglobi-

nurie. Cependant Barratt et Yorke n'ont trouvé ni autolysine ni isolysine dans le sang des malades atteints de fièvre hémoglobinurique. Nous reviendrons sur tous ces faits à propos de la pathogénie de la maladie.

Les globules blancs sont généralement diminués de nombre (4 à 5000 par mm. c.); la formule leucocytaire accuse une mononucléose légère, avec présence de plasmocytes et, parfois, de monocytes mélanifères. C'est, en définitive, la formule sanguine du paludisme : leucopénie avec mononucléose.

La relation avec le paludisme, et par conséquent le Plasmodium de

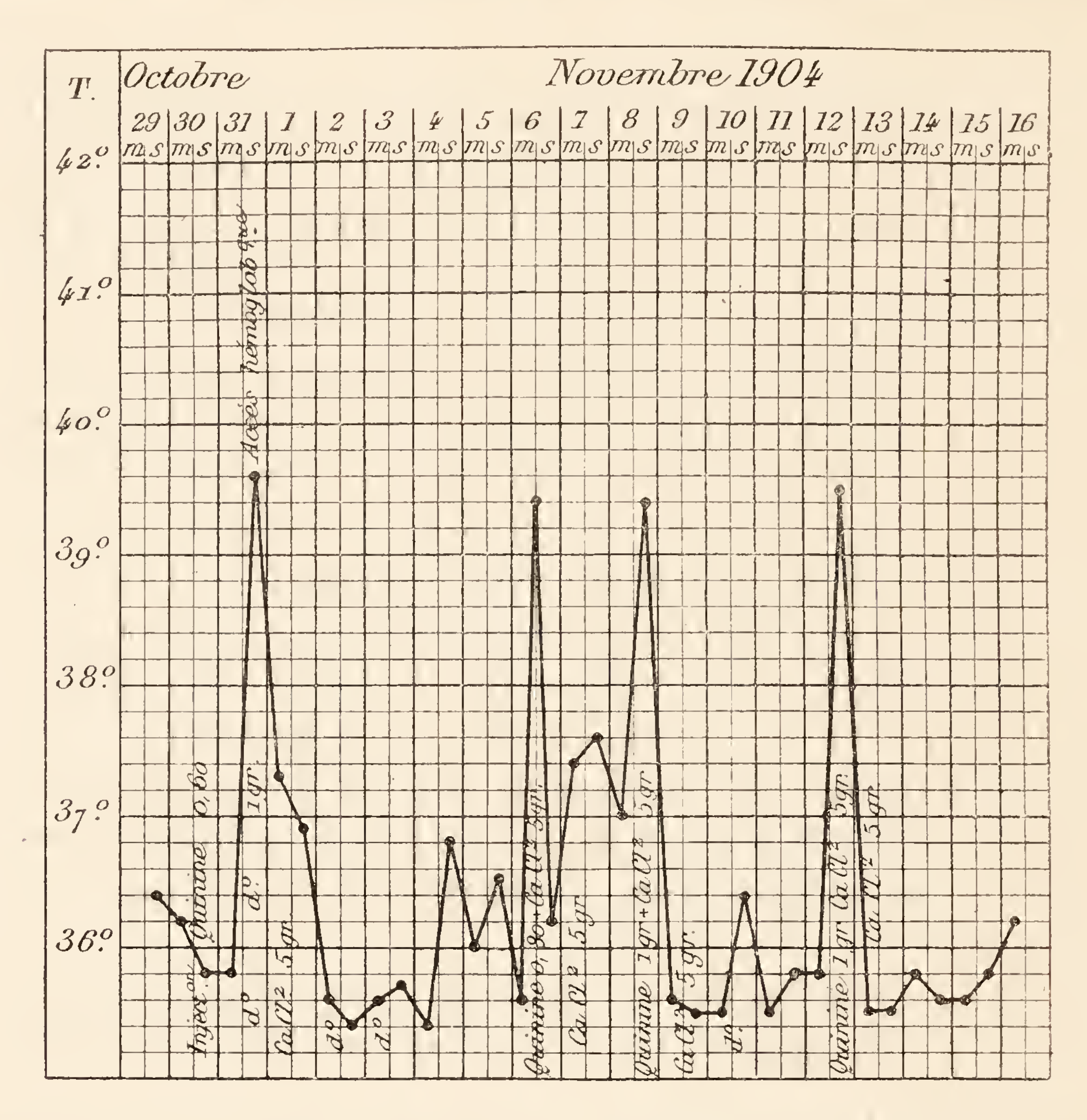


Fig. 5. — *Fièvre bilieuse hémoglobinurique.* — Chez un colonial atteint d'anémie palustre avec accès fréquents. La crise hémoglobinurique est survenue à la suite d'une injection de quinine à 0 gr. 60, puis de l'ingestion de 1 gr. de quinine. Les accès palustres ultérieurs ont pu être traités par la quinine sans que celle-ci ait provoqué de nouvelle crise hémoglobinurique. (H. Vincent.)

A. Laveran, est, en effet, des plus étroites. A vrai dire, on ne trouve pas toujours l'hématozoaire. Yersin en 1895 ne l'a pas trouvé dans 5 cas; de même R. Koch. H. Vincent sur 7 observations ne l'a décelé que 2 fois (1900). D'autres auteurs l'ont pour ainsi dire toujours trouvé : Boisson (1896), Ayres Kopke, Da Costa, Plehn. Pour d'autres, sa présence varie selon le moment où on le cherche : d'après Gouzien, il existe au début de l'accès et disparaît progressivement. Cardamatis (1911), au contraire, ne le décèle pas dans les premières heures qui suivent l'émission d'urines noires, mais seulement une semaine ou deux après. Il est certain enfin que, parmi les plasmodiums, c'est celui de la tierce maligne ou fièvre tropicale (P. præcox) qui prédomine. Deecks et James (Panama, 1911) l'ont observé dans 87 pour 100 des cas. Le parasite de la tierce bénigne (P. tertianum) et

celui de la quarte (P. malariæ) existent aussi dans le sang (Cardamatis).

Nous n'insisterons pas sur les autres agents spécifiques (Yersin) qu'on a incriminés dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique et dont l'existence n'a jamais reçu une consécration réelle.

6° **Autres appareils.** — Le cœur accuse une tachycardie plus ou moins grande. Le pouls se maintient, en moyenne, entre 110 et 120. Lorsqu'il s'élève à 150, le pronostic devient presque toujours fatal. La pression sanguine est très basse dans les formes graves ou mortelles. La gravité des symptômes cardiaques peut se manifester soit par la syncope, soit par le collapsus.

L'appareil pulmonaire est généralement indemne.

Enfin au système nerveux on relève de la céphalée vive, une barre lombaire très douloureuse, de l'accablement pouvant aller jusqu'à la stupeur et l'ataxo-adynamie, une angoisse plus ou moins vive, enfin du délire.

7° **Évolution de la maladie.** — La *durée* de la maladie est essentiellement variable. Elle peut n'être que de quelques heures : elle peut au contraire durer plusieurs jours et parfois même quelques semaines.

Dans les cas favorables, la terminaison s'annonce progressivement par l'éclaircissement des urines et l'atténuation de l'ictère; mais il reste toujours une anémie marquée et une faiblesse générale parfois très prolongée. La mort, quand elle survient, est le plus souvent rapide et est la conséquence soit d'une syncope à point de départ cardiaque soit d'un état comateux progressif. Certains malades conservent toute leur connaissance jusqu'à la mort.

On a signalé enfin l'apparition, pendant la convalescence, d'accidents urémiques : mais l'imperméabilité rénale qu'ils signifient doit être tenue beaucoup plus pour une complication que pour une conséquence de l'hémoglobinurie.

Les récidives sont assez fréquentes. Les mêmes causes qui ont donné naissance à l'accès bilieux hémoglobinurique, peuvent en effet, pendant longtemps, lorsqu'elles réapparaissent, susciter de nouveaux accès.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Bien qu'il soit particulièrement intéressé par la maladie, le *rein* n'accuse pas de lésion profonde. On a signalé son hypertrophie, quand le malade succombe au cours de l'accès; il présente souvent de la congestion, soit diffuse, soit disposée en marbrures hémorragiques disséminées à la surface de la coupe. Dans tous les cas l'imprégnation de son tissu par l'hémoglobine lui donne une teinte rose généralisée. La décortication se fait normalement. Les examens microscopiques révèlent surtout un peu de dégénérescence trouble des tubes contournés, une infiltration de leur épithélium par du pigment ocre, enfin la présence dans leur lumière agrandie d'amas d'hémoglobine; les glomérules de Malpighi sont congestionnés. Quand la maladie a été un peu prolongée, on a observé des formations purulentes, soit partielles du rein, soit étendues à tout son parenchyme. Ces abcès sont dus à une infection surajoutée. Enfin si le malade a résisté à la maladie et

surtout à plusieurs récidives et qu'il meure d'urémie, ce sont les lésions habituelles au rein scléreux atrophique qu'on constate.

Le *foie* est généralement hypertrophié et se présente soit congestionné, dur et marron foncé, si la maladie a été brève, soit au contraire pâle et moins ferme, si l'hémoglobinurie a été intense et prolongée. Au microscope on ne relève qu'une dégénérescence graisseuse périportale plus ou moins étendue, sans altération très marquée des cellules hépatiques, avec infiltration de pigment.

La *rate* est, elle aussi, augmentée de volume ; cette hypertrophie varie avec les antécédents palustres des malades et elle est surtout considérable quand le paludisme est ancien. L'hypertrophie due à l'accès hémoglobinurique lui-même porte le poids de l'organe à 300-400 grammes; la rate présente les caractères de la rate infectieuse; elle est molle, diffluente, rouge sombre et, seulement dans le cas de paludisme récent, montre la teinte chocolat. Ses caractères microscopiques ne sont modifiés que dans la zone pulpaire, où dominent la congestion, la macrophagie, et, dans le cas de paludisme aigu récent, la pigmentation mélanique.

Le *tube digestif* montre surtout un piqueté hémorragique de la muqueuse et parfois, dans l'iléon, de la psorentérie. On a signalé la congestion des capsules surrénales.

Le *cœur* présente, mais non toujours, les caractères du myocarde infectieux : mollesse, teinte feuille morte, surcharge graisseuse.

Les *poumons* sont généralement indemnes.

Les *centres nerveux* montrent parfois de la congestion.

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

Les notions étiologiques et pathogéniques relatives à la fièvre bilieuse hémoglobinurique ne sont pas définitivement assises et bien des obscurités existent encore sur ce syndrome.

Le *paludisme* est la condition nécessaire, mais non, à ce qu'il semble, suffisante de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Les antécédents palustres sont constants chez les malades. A l'autopsie, on trouve souvent la rate pigmentée et hypertrophiée.

Nous avons déjà signalé ces faits à propos des altérations du sang dans la maladie. A la constatation de l'hématozoaire s'ajoutent d'autres arguments. C'est d'abord la superposition géographique des deux maladies; à vrai dire, cette superposition n'est pas absolue, car il n'y a pas de fièvre hémoglobinurique, partout où il y a du paludisme; mais il y a, tout au moins, paludisme, partout où se manifeste la f. b. h. Nous pouvons ajouter que cette relation existe surtout avec le paludisme grave, savoir le paludisme de la tierce maligne ou tropicale, dû à *P. præcox*. En outre, on relève en général, dans les antécédents des malades atteints de fièvre hémoglobinurique, du paludisme et le plus souvent, quoique non toujours, du paludisme grave, invétéré et récidivant; les paludéens qui le présentent sont souvent des individus séjournant dans une colonie depuis 2 à 3 ans. Encore que cer-

tains auteurs (Ziemann, Broden, Le Moal) font de la malaria chronique la condition indispensable de la bilieuse hémoglobinurique, il ne semble pas que cette ancienneté de l'affection soit toujours nécessaire. L'accès bilieux hémoglobinurique peut être la première manifestation de la maladie. On a pu l'observer chez certain sujet ayant séjourné 5 mois au Soudan et n'y ayant jamais eu d'accès palustre. La fièvre bilieuse hémoglobinurique survint, pour la première fois, à Paris (H. Vincent).

Il n'apparaît pas qu'il y ait lieu de s'arrêter, dans cette étiologie, à la

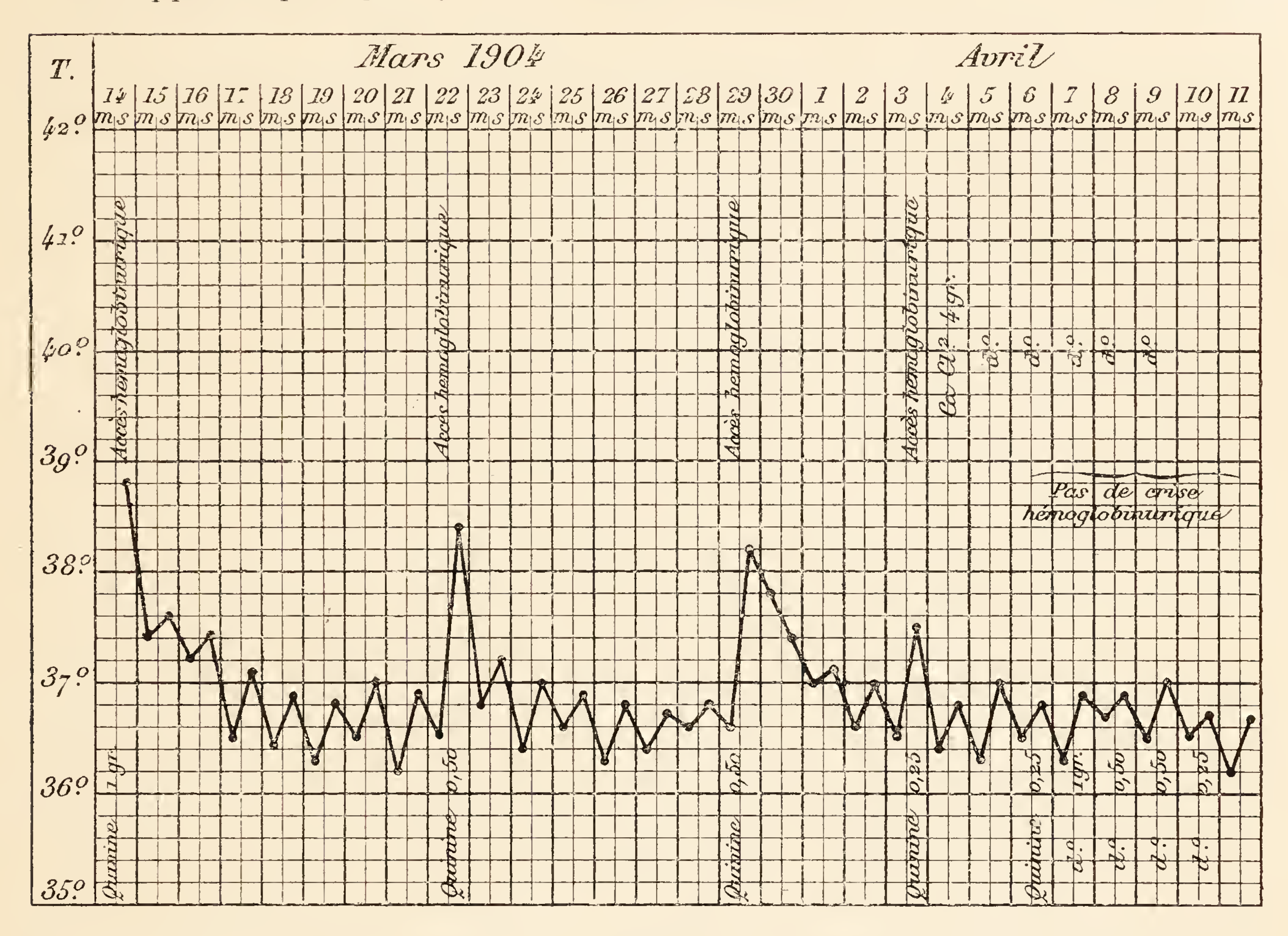


Fig. 4. — *Accès multiples de fièvre hémoglobinurique,* nettement en rapport avec l'ingestion, même minime (0 gr. 25) de sulfate de quinine. — Le 14 mars, accès de 3 jours après ingestion de 1 gr. de quinine; le 22 mars, nouvel accès de 2 jours après absorption de 0 gr. 50 de quinine; le 29 mars, troisième accès de 2 jours et demi après ingestion de 0 gr. 50 de quinine; le 2 avril, quatrième crise de 3 heures après absorption de 0 gr. 25 de quinine. Le $CaCl^2$ est administré à partir du 3 avril. La quinisation a été reprise à partir du 6 avril sans produire d'hémoglobinurie. Séjours antérieurs du malade au Tonkin et à Madagascar. Le sang examiné le 15 mars ne contenait pas d'hématozoaire. (H. Vincent.)

notion microbienne ou à tout autre agent spécifique de la maladie. Les ensemencements *post mortem* sont demeurés négatifs (H. Vincent). Plehn a signalé en 1895 la présence, dans le sang, d'amibes intraglobulaires analogues au *Pyrosoma bigeminum* de la fièvre du Texas; il aurait constaté dans les hématies des petites masses claires, mobiles, dépourvues de pigment; mais il est vraisemblable qu'il s'agit là de schizontes de P. præcox de la malaria (H. Vincent), que Plehn a, du reste, retrouvés par la suite.

Malgré l'étroite et incontestable relation qui lie la fièvre bilieuse hémoglobinurique avec le paludisme, il parait difficile d'admettre qu'elle puisse être considérée comme une variété réelle d'accès pernicieux palustre. Elle n'en

présente pas la caractéristique hématologique, qui est l'extrême prolifération des hématozoaires et l'extrême parasitisme des hématies. Il peut y avoir du paludisme pernicieux avec hématurie : mais cette variété de malaria ne saurait se confondre avec la fièvre hémoglobinurique qui est avant tout cliniquement une hémoglobinurie. La fièvre bilieuse hémoglobinurique n'est donc pas une *forme* du paludisme : elle en est, en réalité, une *complication*.

Après la notion du paludisme, la plus importante parmi les causes provocatrices de la fièvre hémoglobinurique est, sans contredit, l'action de la *quinine*. C'est, comme nous l'avons dit, une opinion ancienne. Divers auteurs ont signalé l'apparition de l'hémoglobinurie chez des sujets sains, non paludéens, après absorption de quinine (Meslier, Mouret, Duchassaing, etc.). En ce qui concerne l'action de ce médicament sur l'étiologie de l'accès mélanurique, les avis ne sont pas cependant unanimes. Tomaselli, Bonfiglio, Moscati, H. Vincent, pensent qu'il peut y avoir fièvre hémoglobinurique sans absorption de quinine. D'autres objectent les cas de guérison de l'accès par la quinine (Steudel, Kuchel, Da Costa). Mais presque tous les médecins qui ont exercé dans les pays chauds ou qui ont étudié cette affection, ont constaté que l'administration de la quinine est à l'origine d'un grand nombre de cas. Tel est l'avis de Clarac, de R. Koch, de H. Vincent, de W. Ross et Low, de Meslier, de Corre, de Ziemann. Tous admettent que ce sont surtout les doses moyennes ou massives du médicament qui déclanchent le phénomène. Les statistiques de Daniel, de Minor, de H. Vincent indiquent même une proportion 2 à 3 fois plus forte de décès chez les malades traités par la quinine que chez ceux qui n'ont pas été soumis à ce médicament. R. Koch, Poskin le considèrent comme dangereux dans le traitement de cette affection. Plus récemment enfin, Cardamatis a relevé 2162 cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique, traités avec ou sans quinine. Le résultat a été le suivant :

1906 cas traités par la quinine : décès, 23,26 pour 100.
1066 cas non traités par la quinine : décès, 7,50 pour 100.

D'autres agents médicamenteux tels que l'antipyrine, l'aspirine, la salipyrine, etc., sont susceptibles de jouer un rôle semblable.

Au paludisme, à la quinine, il faut ajouter quelques conditions favorisantes, parmi lesquelles il en est de non négligeables.

C'est en premier lieu l'action du *froid* et du *refroidissement*. Cette action impose aussitôt à l'esprit la comparaison entre la fièvre bilieuse hémoglobinurique et l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* : l'hémoglobinurie est commune aux deux affections. Le froid y joue un rôle, quoique très inégal ; on peut dire enfin que le paludisme est à la première ce que la syphilis héréditaire ou acquise est à la seconde. Mais les analogies s'arrêtent là. Widal a signalé l'absence d'antisensibilisatrice protectrice dans l'hémoglobinurie paroxystique ; or, elle existe dans le sang des malades atteints de fièvre bilieuse hémoglobinurique (H. Vincent et Dopter). La destruction globulaire n'est pas davantage fonction d'un excès de cytase ni d'un excès de sensibilisatrice ; le phénomène d'Ehrlich est absent, ainsi que celui de Donath et Landsteiner ; à ces divers points de vue le sang du malade se comporte, en conséquence, comme celui d'un sujet sain.

Il n'en reste pas moins que le froid et le refroidissement ont une influence favorisante très commune. C'est souvent à la suite de cette action que l'accès survient ; c'est enfin pendant les saisons froides qu'on le voit se produire. De nombreux paludéens venus du Tonkin, du Soudan, de Madagascar, etc., rapatriés en France au début de la saison froide, font de nouveaux accès mélanuriques à leur arrivée à Bordeaux ou à Marseille. Parfois, même, l'accès survient pour la première fois en France, ainsi que nous en avons vu plusieurs cas.

L'*âge* joue un rôle également incontestable. La maladie frappe surtout les adultes de 20 à 50 ans. Les enfants ne sont pas cependant absolument épargnés. Schumacher (1911) a cité le cas d'un enfant noir âgé de 5 ans, qui présenta un accès hémoglobinurique après injection de 0 gr. 20 de quinine.

Du *sexe* il n'y a à relever que l'influence nocive de la f. b. h. sur l'évolution de la grossesse chez la femme, grossesse qui se termine très souvent par l'avortement ou l'accouchement prématuré.

La *race* a une plus grande importance. Toutes les races sont réceptives, mais à des degrés divers. Les plus prédisposés sont les individus de race créole et les métis; les plus résistants sont les gens de race noire. Enfin il est remarquable que les individus immigrés de leur pays d'origine dans une autre région palustre se montrent plus sensibles à la maladie : ainsi les Chinois transplantés au Congo, les Indiens en Afrique tropicale (Gouzien).

Signalons enfin, parmi les autres facteurs étiologiques de cette maladie, les fatigues excessives, l'alcoolisme aigu, les excès de table, etc.

En définitive, *étiologiquement*, la fièvre bilieuse hémoglobinurique apparaît comme *un syndrome survenant le plus souvent chez les paludéens, à l'occasion de l'absorption de quinine ou de l'une des autres causes que nous avons énumérées* (froid, médicaments divers.)

Comment, dès lors, expliquer le phénomène? Sa pathogénie, pas plus que son étiologie ne sont définitivement établies. Nous pouvons, du moins, exposer ce qui est acquis.

A la base de l'accès hémoglobinurique il y a indiscutablement une *érythrolyse*, c'est-à-dire une destruction plus ou moins considérable d'hématies avec mise en liberté d'hémoglobine; l'érythrolyse entraîne dès lors une *hémoglobinhémie*. Une partie de l'hémoglobine du sérum passe dans les urines et donne l'*hémoglobinurie*; l'autre est transformée dans le foie en pigments biliaires, mais en quantité telle qu'elle provoque la production d'*ictère par polycholie*. Cette genèse peut se traduire par le schéma suivant :

Érythrolyse → Hémoglobinhémie ↗ Hémoglobinurie.
↘ Ictère polycholique.

Toute la pathogénie de l'accès hémoglobinurique réside dès lors dans le mécanisme pathologique de l'érythrolyse.

Est-elle due à une destruction considérable d'hématies parasitées par l'hématozoaire du paludisme et rendues ainsi plus fragiles? Cette opinion, qui semble dès l'abord la plus rationnelle, est en contradiction avec ce qu'on observe dans l'accès pernicieux où, bien que les plasmodium soient en

nombre considérable dans le sang, il ne s'ensuit nullement, en général, d'hémoglobinurie. Nous savons, du reste, que les globules détruits par le plasmodium sont phagocytés par les macrophages de la rate, sans qu'il y ait hémolyse extraglobulaire, c'est-à-dire mise en liberté d'hémoglobine.

Retenons cependant que, expérimentalement tout au moins, l'injection de stromas globulaires serait un facteur d'hémoglobinhémie (Barratt et Yorke, 1911).

L'érythrolyse primordiale est-elle, comme dans les ictères hémolytiques, la conséquence d'une fragilité anormale des hématies ? La question mérite d'être posée depuis que Sacquépée (1908) a montré l'existence, au cours du paludisme, d'ictères hémolytiques nettement caractérisés et qui pourraient être en quelque sorte des formes frustes d'accès hémoglobinuriques. Mais il convient d'ajouter que, d'après les données actuelles sur les ictères par hémolyse, on tend à considérer la fragilité des hématies non plus comme primitive, mais comme secondaire à une sensibilisation du globule par une sensibilisatrice spéciale ou hémolysine (Guillain et Troisier).

A côté de l'influence hémolysante des sels de quinine, du froid, etc., d'autres auteurs ont fait intervenir dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, l'action d'une hémolysine (Christophers et Bentley, de Blasi, Deecks et James, Simpson, etc.). D'après de Blasi, en particulier, dont les recherches sur le sujet sont nombreuses, le sérum de paludéen, dilué dans le sérum physiologique et chauffé à 55° et à 70°, serait hémolysant 10 fois sur 17 cas de tierce, 2 fois sur 4 cas de quarte; la quinine modifie légèrement ce pouvoir hémolysant. Dans la fièvre tropicale, l'hémolysine existerait 11 fois sur 45 cas; la quinine ne la modifie pas. Ces recherches n'ont pas encore reçu une consécration suffisante. Il est possible que la destruction globulaire résulte de l'influence de cette hémolysine aidée par l'action, également hémolysante, des sels de quinine. Cette hypothèse n'est pas en désaccord avec le fait fondamental de l'affection, l'érythrolyse massive : la mise en liberté de nombreux stromas globulaires, facteur de production d'hémolysine, d'après Barratt et Yorke, la phagocytose considérable de globules détruits par les cellules spléniques et l'endothélium vasculaire, autre facteur de production d'hémolysine, joueraient également un rôle.

Dès lors, sans pouvoir pénétrer le processus intime de ce syndrome, aussi complexe que toutes les hémoglobinuries, on pourrait concevoir la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique sous la forme suivante : en premier lieu, la production d'une hémolysine latente, due soit au développement de l'hématozoaire du paludisme, soit à la destruction globulaire, au niveau de la rate en particulier; puis, ou bien la sensibilisation des hématies, ou bien l'activation de cette hémolysine latente par des causes diverses, *dont la quinine*; de ces réactions naîtraient l'érythrolyse et l'hémoglobinurie.

Il est une autre hypothèse que l'on peut formuler : la fièvre bilieuse hémoglobinurique est sous l'influence d'une race plus particulièrement hémolysante du *Pl. præcox*. Les globules sanguins parasités offrent une fragilité considérable, que révèle d'ailleurs la recherche de la résistance globulaire. C'est dans ces cas que la quinine et les autres médicaments hémolysants, ainsi que l'alcool, les auto-toxines (fatigue, surmenage), les intoxications

alimentaires, la syphilis, enfin une grande cause physique, le froid, mettraient facilement en branle, chez ces sujets, le processus initial d'hémolyse, cause véritable de l'hémoglobinurie.

De même que certaines substances chimiques (chlorate de potasse, nitrites, hydrogène arsenié, toluylendiamine, etc.) dissolvent l'hémoglobine des globules sanguins, de même la quinine ou l'une ou l'autre des causes ci-dessus peut favoriser ou achever la dissolution globulaire chez les sujets dont les hématies sont infectées et partiellement détruites par le plasmodium. Peut-être le degré de minéralisation du plasma, ou les variations dans la proportion des substances lipoïdes jouent-ils un rôle dans le phénomène d'hémolyse, chez ces malades (H. Vincent).

DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC

Diagnostic. — La symptomatologie très spéciale de la fièvre bilieuse hémoglobinurique limite son diagnostic différentiel à un nombre assez restreint de maladies. Nous savons que les éléments caractéristiques de cette affection sont : la *fièvre* (non constante, il est vrai) accompagnée d'*hémoglobinurie* et un *état bilieux* où prédominent les vomissements verts et l'ictère polycholique. Les maladies des pays chauds qu'on peut confondre avec l'accès hémoglobinurique sont donc :

1° Les hémoglobinuries;

2° Les hématuries, dans lesquelles les urines ont une teinte parfois peu différente de celle des hémoglobinuries;

3° Les ictères fébriles.

1° **Hémoglobinuries.** — La confusion de la fièvre bilieuse hémoglobinurique n'est guère possible avec l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. Cette dernière est une véritable maladie constitutionnelle, indépendante du paludisme et des climats malarigènes, durant à peu près toute la vie et liée étroitement à l'action du froid. L'accès se manifeste sans modification de la température, sans vomissement et généralement, même, sans ictère. La vie du malade n'est pas compromise. Nous avons laissé entendre cependant qu'il existait peut-être un point commun entre l'hémoglobinurie *a frigore* et la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Cette dernière peut survenir aussi à la suite d'un refroidissement.

Il n'y a pas lieu de s'étendre beaucoup sur les autres hémoglobinuries : l'hémoglobinurie d'origine *musculaire* dont l'entité a été surtout admise par Camus, mais qui semble au moins d'une rareté très grande chez l'homme; enfin l'hémoglobinurie d'origine *rénale*, liée le plus souvent à une insuffisance de l'émonctoire rénal, à une rétention chlorurée manifeste et souvent enfin à une infection chronique comme la syphilis. Dans ces deux groupes, comme dans l'hémoglobinurie *a frigore*, les phénomènes infectieux, les vomissements, l'ictère foncé font le plus souvent défaut.

2° **Hématuries.** — *A priori* les hématuries ne sauraient se confondre avec une hémoglobinurie, puisque les premières représentent du sang complet : hématies et plasma, tandis que les autres ne sont faites que de l'hémo-

globine globulaire. Toutefois, quand l'hémoglobinurie est très foncée et qu'il est impossible de voir s'il existe un dépôt de globules au fond du vase d'urines, le diagnostic différentiel peut se poser. Il est même quelquefois important aux colonies, où l'hématurie due à la bilharziose ou à la filariose est si fréquente. Toute confusion est levée par l'examen microscopique des urines : dans le cas d'hématurie, les globules rouges abondent et l'on peut observer les parasites; dans celui d'hémoglobinurie, ils sont, au contraire, très rares.

5° **Ictères fébriles**. — Ici encore les urines ictériques peuvent être si foncées que leur couleur peut faire penser, à un examen un peu rapide, aux urines noires des hémoglobinuriques. Le fait a son importance aux pays tropicaux, en cas de rémittente bilieuse de nature paludéenne, d'ictère infectieux typhiques ou paratyphiques, et surtout de fièvre jaune. L'urine renferme les éléments de diagnostic : l'analyse chimique (réaction de Gubler, etc.) et spectrale permettra de reconnaître l'existence des éléments de la bile et l'absence d'hémoglobine. Si celle-ci existe, comme parfois dans la fièvre jaune, c'est à la fin de la maladie, comme stade ultime et complication, et non au début, comme dans la fièvre hémoglobinurique.

Pronostic. — La fièvre bilieuse hémoglobinurique est une maladie d'une gravité réelle. Toutes les statistiques fournies à ce sujet sont concordantes. La mort survient dans 15 à 33 pour 100 des cas. La plupart des médecins de la marine et des colonies, dont l'expérience est grande en pareille matière, s'accordent cependant à reconnaître que la gravité de la fièvre hémoglobinurique tend à s'atténuer. Cette gravité est, du reste, influencée par un certain nombre de facteurs, dont les principaux sont :

1° une thérapeutique insuffisante ou irrationnelle : les malades atteints aux colonies et dépourvus d'assistance médicale fournissent un plus grand nombre de décès que ceux qui peuvent être soignés;

2° les antécédents morbides, parmi lesquels : le paludisme grave chronique préparant l'insuffisance spléno-hépatique; la distomatose hépatique entraînant une moindre résistance du foie; l'alcoolisme avec la faiblesse myocardique et la sclérose hépatique consécutives; enfin, une ou plusieurs atteintes antérieures de bilieuse hémoglobinurique, ayant provoqué une *néphrite* plus ou moins accentuée et préparé la rétention azotée et l'urémie.

TRAITEMENT

La question la plus importante dans la thérapeutique de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, est celle de *l'opportunité ou de la non-opportunité de la quinine*. Nous venons de voir, en effet, que la relation de la bilieuse hémoglobinurique est des plus étroites avec le paludisme et encore plus étroite avec la quinine. Chez un malade prédisposé à l'hémoglobinurie, le praticien est dès lors dans l'alternative ou de laisser évoluer les accès palustres ou de provoquer, par l'intervention quinique, une crise hémoglobinurique. Certains paludéens, nous l'avons vu, font de l'hémolyse même avec 0.25 centig. de quinine. Mais c'est surtout quand on a recours à la qui-

nisation « héroïque », avec 2 gr., 5 gr. et même 6 à 8 gr., l'accès hémoglobinurique étant considéré comme un accès pernicieux (Steudel), que la fièvre hémoglobinurique est grave et peut provoquer la mort.

La conséquence logique est que la quinine doit être, tout au moins, donnée avec prudence. C'est l'application du fameux adage : *Primum non nocere*. La règle est donc de ne donner la quinine qu'à faible dose, et même, si l'accès hémoglobinurique paraît grave, de s'abstenir entièrement de ce médicament. L'examen du sang, en révélant l'existence ou l'absence d'hématozoaire, servira de guide au médecin.

Toutefois, il est démontré que l'on peut en même temps remédier à la crise hémolytique et atténuer les effets hémolysants de la quinine en associant le *chlorure de calcium* à cette dernière (H. Vincent).

L'action antihémolytique puissante du chlorûre de calcium a été vérifiée expérimentalement. Ce médicament devient un agent quasi spécifique pour enrayer le processus érythrolytique, dès les premières manifestations de l'accès de f. b. h. Il doit être donné à la dose de 3 à 5 gr. par jour, par la voie digestive. Dans les cas très graves, on pourra administrer 1 ou 2 gr. de $CaCl^2$ en injection, dissous dans l'eau physiologique ; mais ces injections sont douloureuses. Le bicarbonate de soude, le sérum artificiel, auraient pour certains auteurs (Carreau) une influence favorable dans la thérapeutique de ce syndrome.

A l'égard des autres symptômes de la maladie, la médication doit être prudente. On ne peut combattre la fièvre, quelle que soit son intensité, ni par les bains froids, ni par l'antipyrine, l'aspirine ou la salipyrine, qui sont susceptibles d'aggraver l'hémoglobinurie. La recommandation paraît également rationnelle pour certains purgatifs, comme le calomel, souvent recommandé, comme l'eau chloroformée, etc., également conseillée dans le but de combattre les vomissements.

Pour les toni-cardiaques, en particulier, le sulfate de spartéine à la dose de 0.02 en injection 5 fois par jour, et l'huile camphrée à la dose de 5 c. c. en injection 3 à 4 fois par jour, sont d'un grand secours. Il en est de même des injections sous-cutanées ou même intraveineuses de sérum artificiel à 9 pour 1000 de NaCl, à la dose de 300 à 500 gr. et même davantage par jour, pour relever la tension sanguine, augmenter la résistance des hématies, favoriser la diurèse. Celle-ci peut enfin, dans les cas d'oligurie et même d'anurie, être excitée par applications de ventouses dans la région lombaire.

PROPHYLAXIE

La quinine, dont nous croyons devoir recommander avec réserve l'emploi dans la thérapeutique de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, est au contraire à conseiller dans sa prophylaxie. Celle-ci se confond dès lors entièrement avec celle du paludisme.

En présence du paludisme confirmé, comment prévenir la fièvre bilieuse hémoglobinurique? On peut le faire d'abord en utilisant les doses fractionnées de quinine, de préférence aux doses massives. On peut le faire enfin et

d'une manière très efficace, en employant systématiquement le chlorure de calcium, aux mêmes doses que dans un but thérapeutique, dans tous les cas de paludisme pouvant se compliquer de f. b. h. : c'est le cas du paludisme tropical dans les pays où la fièvre hémoglobinurique est plus répandue, la côte occidentale d'Afrique et le Congo, par exemple.

On ne doit point oublier enfin qu'à l'égard d'une maladie, comme la fièvre bilieuse hémoglobinurique, l'hygiène générale aux pays chauds : sobriété, alimentation rationnelle et non excessive, habitation salubre, protection contre les anophèles, etc., joue un rôle considérable.

Les paludéens exposés aux crises mélanuriques doivent quitter les pays palustres et être rapatriés, de préférence pendant la saison chaude.